



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN Nº 5092

BUENOS AIRES, 28 AGO 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011277-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto CAMPTOSAR / IRINOTECAN, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN ESTÉRIL INYECTABLE 20 mg/ml, autorizado por el Certificado Nº 45.982.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 154 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

U.

9

MSA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5092**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 58 a 142, desglosando de fojas 58 a 85, para la Especialidad Medicinal denominada CAMPTOSAR / IRINOTECAN, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN ESTÉRIL INYECTABLE 20 mg/ml, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.982 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-011277-12-2

DISPOSICIÓN Nº

nc

5092

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9
409

PROYECTO DE PROSPECTO

CAMPTOSAR
IRINOTECAN
20 mg / mL

SOLUCION ESTÉRIL INYECTABLE
USO INTRAVENOSO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Norteamericana

COMPOSICIÓN

CAMPTOSAR 20 mg/mL

Cada mL de solución contiene: Irinotecan clorhidrato (como 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.

INDICACIONES

CAMPTOSAR 20 mg/mL está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, en conjunción con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV).

CAMPTOSAR también está indicado para pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto 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 irinotecan ha fracasado.

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.

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

El irinotecan es un derivado de la camptotecina. El mecanismo de acción está mediado por una disminución en las fuerzas de torsión en el ADN induciendo rupturas en los filamentos simples en el momento de la replicación y transcripción. La citotoxicidad del irinotecan se debe al daño causado durante la síntesis, en el doble filamento del ADN, cuando las enzimas de copiado interactúan con el complejo ternario formado por topoisomerasa I, ADN e irinotecan o SN-38. Las células de mamífero no pueden reparar eficientemente esa ruptura de la doble cadena.

El irinotecan sirve como precursor soluble en agua, del metabolito lipofílico SN-38. Este metabolito es unas mil veces más potente que el irinotecan como inhibidor de la topoisomerasa I purificada a partir de líneas celulares tumorales de humanos y roedores.

Dra. BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

MOA

ORIGINAL



Ambos, el irinotecan y el SN-38 existen en una forma de "lactona" y una forma inactiva como un anión hidroxiaácido. Un equilibrio pH-dependiente existe entre las dos formas, tal que el medio ácido promueve la formación de lactonas y el medio de pH básico tiende hacia la formación de hidroxiaácido aniónico. La actividad antitumoral fue demostrada a dosis bien toleradas cuando se administró en roedores transplantados con tumores malignos marcados. La actividad fue demostrada por inhibición del crecimiento, reducción o completa remisión del tumor.

La actividad antitumoral fue observada en ratones con cáncer de origen roedor y en xenoinjertos de carcinomas humanos de varios tipos histológicos. El irinotecan demostró ser activo también en modelos de tumores resistentes a múltiples drogas, que respondieron pobremente a drogas usadas en la clínica cotidiana.

Estudios clínicos

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

Irinotecan en combinación con cetuximab en pacientes sin tratamiento previo:

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 irinotecan más 5-fluorouracil infusional / ácido fólico (5-FU/FA) (599 pacientes) con la misma quimioterapia individual (599 pacientes). La proporción de pacientes con tumores KRAS de tipo salvaje de la población de pacientes evaluables para el estatus KRAS comprendió el 64%.

Los datos de eficacia generados en este estudio se resumen en la Tabla 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=irinotecan más 5-FU/FA infusional; ORR=tasa de respuesta objetivo (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial); PFS=tiempo de sobrevida sin progresión.

Irinotecan en combinación con bevacizumab:

Un estudio clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, con control activo, evaluó al bevacizumab en combinación con irinotecan/5-FU/AF como tratamiento de primera línea para el carcinoma metastásico del colon o recto (Estudio AVF2107g). La adición de bevacizumab a la combinación de irinotecan/5-FU/AF resultó en un aumento estadísticamente significativo en la sobrevida global. El beneficio clínico, medido por la sobrevida global, fue observado en todos los subgrupos preespecificados de pacientes, incluyendo a los definidos por edad, sexo, estatus de desempeño, localización del tumor primario, número de órganos

Dr. S. JERRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

MAA

ORIGINAL

5092



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	
	Brazo 1 irinotecan/5-FU/AF + Placebo	Brazo 2 irinotecan/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
Hazard ratio ^b	-	0,660
Valor-p	-	0,00004
Sobrevida libre de progresión		
Mediana de tiempo (meses)	6,2	10,6
Hazard ratio	-	0,54
Valor-p	-	< 0,0001
Tasa de respuesta global		
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 brazo control.

IC Intervalo de Confianza

5-FU 5-fluorouracilo

AF Acido fólico


Dra. Susana Beatriz
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

MLA

Irinotecan en combinación con capecitabina:

Los datos de un estudio controlado, de selección aleatoria en fase III (CAIRO) sustentan el uso de capecitabina en una dosis inicial de 1000 mg/m² por 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecan para el tratamiento de primera línea de pacientes con 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), irinotecan de segunda línea (350 mg/m² el día 1), y la combinación de tercera línea de capecitabina (1000 mg/m² dos veces diariamente por 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m² el día 1). El tratamiento combinado consistió de tratamiento de primera línea de capecitabina (1000 mg/m² dos veces diariamente por 14 días) combinado con irinotecan (250 mg/m² el día 1) (XELIRI) y capecitabina de segunda línea (1000 mg/m² dos veces diariamente por 14 días) más oxaliplatino (130 mg/m² el día 1). Todos los ciclos de tratamiento se registraron en intervalos de 3 semanas. En el tratamiento de primera línea la mediana de la supervivencia sin progresión en la población con intención de tratamiento fue 5,8 meses (95% CI; 5,1-6,2 meses) para la monoterapia de capecitabina y 7,8 meses (95% CI; 7,0-8,3 meses) para capecitabina más irinotecan (XELIRI) (p=0,0002).


Los datos de un análisis intermedio de un estudio multicéntrico, de selección aleatoria, controlado en fase II (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 irinotecan 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 irinotecan (XELIRI) y bevacizumab: capecitabina (800 mg/m² dos veces diariamente por 2 semanas seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecan (200 mg/m² como infusión de 30 minutos el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg como una infusión de 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas); un total de 118 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para el tratamiento con capecitabina 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 sin progresión a los 6 meses en la población con intención de tratamiento fue 80% (XELIRI más bevacizumab) versus 74% (XELOX más bevacizumab). La tasa de respuesta general (respuesta completa más respuesta parcial) fue 45% [capecitabina más oxaliplatino (XELOX) más bevacizumab] versus 47% (XELIRI más bevacizumab).

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

Irinotecan en combinación con cetuximab después de la falla de la terapia citotóxica incluyendo al irinotecan:

La eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecan 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 irinotecan y tenían un mínimo en el estatus de desempeño de Karnofsky de 60, pero la mayoría con un estatus de desempeño de Karnofsky de ≥80 recibieron el tratamiento combinado.

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


Dra. SUSANA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

15/11

ORIGINAL



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 + irinotecan									
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 sobrevida global; PFS=sobrevida sin progresión

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

Farmacocinética:

Después de la infusión intravenosa de CAMPTOSAR, la concentración plasmática en humanos declina de manera exponencial con una vida media promedio de eliminación terminal de aproximadamente 6 a 12 horas. La vida media promedio de eliminación terminal del metabolito activo SN-38 es aproximadamente de 10 a 20 horas. La vida media de las formas lactona (activas) del irinotecan y SN-38 son similares a las del irinotecan y SN-38 como formas de lactona e hidroxilácido porque ambas formas están en equilibrio. Sobre el rango de dosis recomendado de 50 a 350 mg/m², el AUC de irinotecan aumenta en forma lineal con la dosis; el AUC de SN-38 aumenta menos proporcionalmente con la dosis. Las concentraciones máximas del metabolito activo SN-38 se alcanzan por lo general luego de una hora después de finalizada la infusión de 90 minutos de CAMPTOSAR.

Los parámetros farmacocinéticos de irinotecan y SN-38 luego de una infusión de 90 minutos de irinotecan a niveles de dosis de 125 y 340 mg/m² determinados en dos estudios clínicos en pacientes con tumores sólidos se resumen en la tabla siguiente.

M5A

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZÓN
REGISTRADA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Parámetros farmacocinéticos de irinotecan y SN-38 en pacientes con tumores sólidos (Media \pm SD).

Dosis (mg/m ²)	Irinotecan					SN-38		
	C _{max} (ng/mL)	AUC 0-24 (ng.h/mL)	t _{1/2} (h)	V _{área} (L/m ²)	CL (L/h/m ²)	C _{max} (ng/mL)	AUC 0-24 (ng.h/mL)	t _{1/2} (h)
125 (N = 64)	1660 \pm 797	10200 \pm 3270	5,8 ^a \pm 0,7	110 \pm 48,5	13,3 \pm 6,01	26,3 \pm 11,9	229 \pm 108	10,4 ^a \pm 3,1
340 (N = 6)	3392 \pm 874	20604 \pm 6027	11,7 ^b \pm 1,0	234 \pm 69,6	13,9 \pm 4,0	56,0 \pm 28,2	474 \pm 245	21,0 ^b \pm 4,3

C_{max}: Concentración máxima en plasma.

AUC 0-24: Area bajo la curva de concentración en plasma - tiempo, desde tiempo 0 a 24 horas, después del final de la infusión de 90 minutos.

t_{1/2}: Vida media de eliminación terminal.

V_{área}: Volumen de distribución de la fase final de eliminación.

CL: Depuración sistémica total.

SD: Desviación estándar.

^a Muestras de plasma recolectadas durante 24 horas luego de la infusión de 90 minutos.

^b Muestras de plasma recolectadas durante 48 horas luego de la infusión de 90 minutos. Debido a que se trató de un período de recolección más prolongado, estos valores reflejan datos más exactos de las vidas medias terminales de eliminación del irinotecan y del SN-38.

El irinotecan muestra una moderada unión a las proteínas plasmáticas (30% a 68% de unión) en tanto que SN-38 presenta una alta ligadura a las proteínas plasmáticas humanas (95%). La proteína a la cual se unen preferentemente el irinotecan y el SN-38 es la albúmina.

Metabolismo y Excreción:

La conversión metabólica del irinotecan al metabolito activo SN-38 está mediada por enzimas carboxilesterasas y ocurre primariamente en el hígado. El SN-38 es subsecuentemente conjugado, predominantemente mediante la enzima UDP-glucuronosil-transferasa 1A1 (UGT1A1), para formar un metabolito glucurónido. La actividad de la UGT1A1 está reducida en individuos con polimorfismos genéticos que conducen a la reducción de la actividad enzimática, tal como el polimorfismo de UGT1A28. Aproximadamente el 10% de la población de Norteamérica es homocigota para el alelo UGT1A28. En un estudio prospectivo, en el cual irinotecan fue administrado como único agente en un esquema de una vez cada tres semanas, pacientes que eran homocigotas para UGT1A28 tenían una mayor exposición al SN-38 que los pacientes con el alelo tipo salvaje UGT1A1 (ver ADVERTENCIAS y DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

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 irinotecan en humanos, no ha sido dilucidada completamente. La excreción urinaria del irinotecan es del 11 al 20%; la del SN-38 < 1% y la del glucurónido del SN-38 del 3%. La excreción acumulativa biliar y urinaria del irinotecan y sus metabolitos (SN-38 y glucurónido del SN-38) durante un período de 48 horas después de la administración de irinotecan en dos pacientes, estuvo en el rango de aproximadamente 25% (100 mg/m²) a 50% (300 mg/m²).

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Geriátrica: La farmacocinética del irinotecan, administrado utilizando un esquema semanal, fue evaluada en un estudio de 183 pacientes que fue prospectivamente diseñado para investigar el efecto de la edad

Dra. S. BEATRIZ MAZA
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL
 PFIZER S.R.L.

Man

ORIGINAL

5092



sobre la toxicidad del irinotecan. Los resultados de este estudio indican que no hay diferencias en la farmacocinética del irinotecan, el SN-38, y el glucurónido del SN-38 en pacientes menores a 65 años de edad comparada con pacientes con 65 años de edad o más. En un estudio de 162 pacientes que no fue prospectivamente diseñado para investigar el efecto de la edad, se evidenciaron diferencias pequeñas, pero estadísticamente significativas, (menores al 18%) en los parámetros farmacocinéticos de dosis normalizada de irinotecan en pacientes menores a 65 años de edad comparados con los observados en aquellos pacientes con 65 años de edad o más. Aunque el valor de AUC 0-24 normalizada por la dosis para el SN-38 en pacientes de 65 años o más, fue 11% mayor que en pacientes menores de 65 años de edad, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Pediátrica: (Ver PRECAUCIONES, Uso en pediatría.) Se determinaron los parámetros farmacocinéticos del irinotecan y el SN-38 en 2 estudios pediátricos de tumores sólidos con niveles de dosis de 50 mg/m² (infusión de 60 min, n=48) y 125 mg/m² (infusión de 90 min, n=6). El clearance del irinotecan (media ± SD) fue de 17,3 ± 6,7 L/h/m² con la dosis de 50 mg/m² y de 16,2 ± 4,6 L/h/m² con la dosis de 125 mg/m², el cual es comparable con el de los adultos. Los valores del AUC del SN-38 normalizados a la dosis fueron comparables entre los adultos y los niños. Se ha observado una mínima acumulación de irinotecan y de SN-38 en niños que recibieron regímenes de dosis diarios [(diariamente x 5 cada 3 semanas o (diariamente x 5) x 2 semanas cada 3 semanas].

Sexo: La farmacocinética del irinotecan no estaría influenciada por el sexo.

Raza: No fue evaluada la influencia de la raza en la farmacocinética del irinotecan.

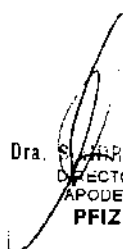
Insuficiencia hepática: El clearance de irinotecan se encuentra disminuido en pacientes con disfunción hepática. Del mismo modo la exposición al metabolito activo SN-38 se encuentra aumentada en relación a la observada en pacientes con función hepática normal. La magnitud de estos efectos es proporcional al grado de deterioro de la función hepática, tal como lo determinan las elevaciones en los niveles de bilirrubina total y transaminasas. Sin embargo, la tolerabilidad del irinotecan en pacientes con disfunción hepática (bilirrubina > 2 mg/dl) no ha sido evaluada suficientemente, por lo que no pueden hacerse recomendaciones de dosis en este contexto (Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales).

Insuficiencia renal: La influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del irinotecan y sus metabolitos no ha sido evaluada.

Interacciones droga a droga:

En un estudio clínico de fase I con irinotecan, 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV) en 26 pacientes con tumores sólidos, la disposición de irinotecan no se alteró sustancialmente cuando las drogas se co-administraron. No obstante, la C_{max} y el AUC 0-24 de SN-38, el metabolito activo, se redujeron (14% y 8%, respectivamente) cuando irinotecan fue seguido de una administración de 5-FU y LV, comparado a cuando irinotecan se administró solo, esta secuencia de administración se empleó en los ensayos de combinación y se recomienda (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION). No se han realizado estudios formales de interacción de la droga *in vivo* o *in vitro* para evaluar la influencia de irinotecan en la disposición de 5-FU y LV. No se han estudiado formalmente las posibles interacciones farmacocinéticas de CAMPTOSAR con otros medicamentos administrados de manera concomitante.

MGA


Dra. SARA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

5092



Datos preclínicos de seguridad

Toxicología

A continuación se observa la toxicidad intravenosa aguda del irinotecan en animales. Se observó letalidad con la administración de una única dosis intravenosa de irinotecan de aproximadamente 111 mg/kg en ratones y de 73 mg/kg en ratas (aproximadamente 2,6 y 3,4 veces la dosis humana recomendada de 125 mg/m², respectivamente). La muerte estuvo precedida de cianosis, temblores, distrés respiratorio y convulsiones. Los estudios de toxicidad subaguda indican que el irinotecan afecta los tejidos con rápida proliferación celular (médula ósea, epitelio intestinal, timo, bazo, ganglios linfáticos y testículos).

Especie	DL ₅₀ (mg/kg)
Ratón	132-134
Rata	84-85
Perro	40-80

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Todas las dosis de irinotecan se deben administrar como una infusión intravenosa, durante 90 minutos.

Posología en pacientes con actividad reducida de la enzima UGT1A1

Cuando CAMPTOSAR se administra en combinación con otros agentes o como agente único, se debe considerar una reducción de al menos 1 nivel de la dosis inicial de irinotecan en los pacientes conocidos como homocigotas para el alelo UGT1A1*28 (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS y ADVERTENCIAS). Sin embargo, no se conoce la reducción de dosis precisa en esta población de pacientes, por lo que las modificaciones de dosis siguientes se deben basar en la tolerancia individual del paciente al tratamiento (ver tablas 1-4).

Dosis combinación-agente

Regímenes de la dosis

CAMPTOSAR inyección en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV).

CAMPTOSAR debe administrarse como infusión intravenosa durante 90 minutos (ver PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN). Para todos los regímenes, la dosis de LV se administrará inmediatamente después de CAMPTOSAR, donde la administración de 5-FU se producirá inmediatamente después de recibir LV. CAMPTOSAR se usará en la forma recomendada; los regímenes recomendados actualmente se indican en la Tabla 1.

La dosis para pacientes con bilirrubina >2 mg/dL no pueden recomendarse, porque estos pacientes no se incluyeron en los estudios clínicos. Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con agentes antieméticos. La administración profiláctica o terapéutica de atropina será considerada en pacientes que experimentan síntomas colinérgicos (ver PRECAUCIONES, General, Tratamiento de Diarrea Inicial).

CAMPTOSAR en combinación con cetuximab.

Si desea conocer la posología y el método de administración concomitante de cetuximab, consulte la información completa para prescribir del cetuximab. Normalmente, se usa la misma dosis de irinotecan que se administró en los últimos ciclos del régimen anterior que contenía irinotecan.

Irinotecan no se debe administrar antes de pasada una hora de haber concluido la infusión de cetuximab.

Dra. S. JUDITH BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APOYADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

MAZA

CAMPTOSAR en combinación con bevacizumab.

Para la posología y modo de administración de bevacizumab, refiérase a la información de prescripción completa del bevacizumab. El bevacizumab se recomienda en combinación con el irinotecan (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.

Irinotecan en Combinación con Capecitabina.

Para la posología y modo de administración de capecitabina, ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS y refiérase a la información de prescripción completa de capecitabina. La capecitabina está recomendado en combinación con Irinotecan en una dosis inicial de 1000 mg/m² por 2 semanas cada 3 semanas.

Modificaciones de la dosis

Los pacientes serán cuidadosamente controlados para determinar la toxicidad y las dosis de CAMPTOSAR y 5-FU serán modificadas según se requiera para adaptar la tolerancia individual del paciente al tratamiento. De acuerdo con los niveles de dosis recomendados descritos en la Tabla 1, Regímenes de dosis combinación-agente y modificaciones de las dosis, las dosis posteriores serán ajustadas como se sugiere en la Tabla 2, Modificaciones de las Dosis recomendadas para los planes de combinación.

Las recomendaciones para la modificación de dosis de cetuximab cuando se administra en combinación con CAMPTOSAR, se deben seguir conforme a la información completa para prescribir del cetuximab.

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

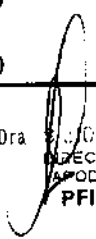
En combinación con capecitabina, para pacientes de 65 años o más, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m² dos veces diariamente según la información de prescripción completa para capecitabina. Refiérase también a las recomendaciones para las modificaciones de dosis en el régimen de combinación dado en la información de prescripción completa para capecitabina.

Todas las modificaciones de las dosis se basarán en la peor toxicidad precedente.

No se iniciará un curso nuevo de terapia hasta que la toxicidad se haya recuperado a grado 1 o menor según la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (NCI). El tratamiento puede demorarse de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de la toxicidad relacionada con el tratamiento. Si el paciente no se recuperó, se debería considerar la discontinuación de la terapia. En la medida que no se desarrolle la toxicidad no tolerada, el tratamiento con ciclos adicionales de CAMPTOSAR/5-FU/LV continuaría en forma indefinida mientras que los pacientes sigan experimentando un beneficio clínico.

Tabla 1. Regímenes de dosis combinación-agente y modificaciones de la dosis ^(a)

Régimen 1 Ciclo de 6 semanas con bolo 5-FU/LV (el ciclo siguiente comienza el día 43)	CAMPTOSAR LV 5-FU	125 mg/m ² IV durante 90 min, d 1,8,15,22 20 mg/m ² bolo IV, d 1,8,15,22 500 mg/m ² bolo IV, d 1,8,15,22		
	Niveles de dosis inicial y dosis modificada (mg/m²)			
		Dosis inicial	Nivel de dosis -1	Nivel de dosis -2
	CAMPTOSAR LV 5-FU	125 20 500	100 20 400	75 20 300

Dra.  BEATRIZ MAZA
 INPECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL
 PFIZER S.R.L.

MSA

Régimen 2 Ciclo de 6 semanas con infusión 5-FU/LV (el ciclo siguiente comienza el día 43)	CAMPTOSAR LV Bolo 5-FU Infusión 5-FU ^(b)	180 mg/m ² IV durante 90 min, d 1,15,29 200 mg/m ² IV durante 2 h, d 1,2,15,16,29,30 400 mg/m ² bolo IV, d 1,2,15,16,29,30 600 mg/m ² IV en 22 h, d 1,2,15,16,29,30		
	Niveles de dosis inicial y dosis modificada (mg/m²)			
		Dosis inicial	Nivel de dosis -1	Nivel de dosis -2
	CAMPTOSAR	180	150	120
	LV	200	200	200
	Bolo 5-FU	400	320	240
	Infusión 5-FU ^(b)	600	480	360

^(a) Las reducciones de dosis por sobre el nivel de dosis -2 en disminuciones de ~20% pueden garantizarse a pacientes que siguen experimentando toxicidad. Siempre que no se desarrollen toxicidades intolerables, el tratamiento con ciclos adicionales continuaría en forma indefinida, siempre que los pacientes sigan experimentando un beneficio clínico.

^(b) La infusión sigue a la administración del bolo.

Tabla 2. Modificaciones de dosis recomendada para los planes de combinación CAMPTOSAR/5-Fluorouracilo (5-FU)/Leucovorina (LV).

Los pacientes deben recuperar la función intestinal previa al tratamiento sin necesidad de tomar medicamentos antidiarreicos durante al menos 24 horas antes de la próxima administración de quimioterapia. No se iniciará un nuevo ciclo terapéutico hasta que el conteo de granulocitos se haya recuperado a $\geq 1500/\text{mm}^3$, y el conteo de plaquetas se recupere a $\geq 100000/\text{mm}^3$, y la diarrea relacionada al tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se demorará de 1 a 2 semanas para dar lugar a la recuperación de las toxicidades relacionadas al tratamiento. Si el paciente no se recupera después de 2 semanas de demora, se debería considerar la discontinuación del tratamiento con CAMPTOSAR.

Toxicidad NCI Grado CTC ^(a) (valor)	Durante el ciclo de terapia	Al inicio de los nuevos ciclos de terapia ^(b)
Sin toxicidad	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Neutropenia		
1 (1500 a 1999/mm ³)	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2 (1000 a 1499/mm ³)	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (500 a 999/mm ³)	Omitir la dosis hasta que se resuelva a \leq grado 2, luego ↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
4 (<500/mm ³)	Omitir la dosis hasta que se resuelva a \leq grado 2, luego ↓ 2 niveles de dosis	↓ 2 niveles de dosis

MGA

Dr.ª BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

5092



Fiebre neutropénica (neutropenia grado 4 y fiebre \geq grado 2) (NCI)	Omitir la dosis hasta que resuelva, luego \downarrow 2 niveles de dosis	
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de la dosis por leucopenia o trombocitopenia, durante el ciclo terapéutico y al inicio de los ciclos posteriores de terapia también se basan en los criterios de toxicidad NCI y son las mismas que se recomiendan para neutropenia arriba.	
Diarrea		
1 (2-3 deposiciones/día $>$ pretx ^(c))	Demorar la dosis hasta que se recupere la función basal, luego administrar la misma dosis	Mantener el nivel de dosis
2 (4-6 deposiciones/día $>$ pretx)	Omitir la dosis hasta resolución a línea basal, luego \downarrow 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (7-9 deposiciones/día $>$ pretx)	Omitir la dosis hasta que se recupere la función basal, luego \downarrow 1 nivel de dosis	\downarrow 1 nivel de dosis
4 (\geq 10 deposiciones/día $>$ pretx)	Omitir la dosis hasta que se recupere la función basal, luego \downarrow 2 niveles de dosis	\downarrow 2 niveles de dosis
Otras toxicidades no hematológicas ^d		
1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2	Omitir la dosis, hasta que se resuelva a \leq grado 1, luego \downarrow 1 nivel de dosis.	Mantener el nivel de dosis
3	Omitir la dosis (hasta que se resuelva a \leq grado 2), luego \downarrow 1 nivel de dosis.	\downarrow 1 nivel de dosis
4	Omitir la dosis (hasta que se resuelva a \leq grado 2), luego \downarrow 2 niveles de dosis.	\downarrow 2 niveles de dosis
	<i>Ante mucositis/estomatitis disminuir sólo 5-FU, no CAMPTOSAR</i>	<i>Ante mucositis/estomatitis disminuir sólo 5-FU, no CAMPTOSAR</i>

(a) Instituto Nacional del Cáncer - Criterios de Toxicidad Comunes.

(b) Referido a la dosis inicial usada en el curso anterior.

(c) Previo al tratamiento.

hnm

ORIGINAL

5092



^(d) No incluye alopecia, anorexia, astenia.

Plan de dosis de agente único.

Regímenes de la dosis.

CAMPTOSAR se administrará como una infusión intravenosa, durante 90 minutos, tanto para los planes de dosis semanales como de una vez cada 3 semanas (ver PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN). Los regímenes de la dosis de agente único se indican en la Tabla 3.

La reducción en la dosis inicial por un nivel de dosis de CAMPTOSAR se consideraría en pacientes que presenten cualquiera de las siguientes condiciones: edad \geq 65 años, radioterapia pélvica/abdominal previa, estado de performance de 2, o incremento en los niveles de bilirrubina. La dosis para los pacientes con bilirrubina $>$ 2 mg/dL no puede recomendarse porque dichos pacientes no se incluían en los estudios clínicos.

Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con agentes antieméticos. La administración profiláctica o terapéutica de atropina debería ser considerada en pacientes que experimenten síntomas colinérgicos (ver PRECAUCIONES, General, Tratamiento de Diarrea Inicial).

Modificaciones de la dosis

Se controlarán cuidadosamente a los pacientes para determinar la toxicidad, modificándose las dosis de CAMPTOSAR según corresponda, de modo de adaptarlas a la tolerancia individual al tratamiento. En base a los niveles de dosis recomendados en la Tabla 3 (regímenes de agente único de CAMPTOSAR y modificaciones de las dosis), las dosis posteriores serán ajustadas como lo sugiere la Tabla 4, (modificaciones recomendadas de las dosis para los programas de agente único).

Todas las modificaciones de las dosis se basarán en la peor toxicidad previa.

No se dará comienzo a un nuevo ciclo de terapia hasta que la toxicidad se haya recuperado a NCI grado 1 o menos. El tratamiento se demoraría de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación del paciente de la toxicidad relacionada al tratamiento. Si el paciente no se recupera, se debería considerar la discontinuación de esta terapia de combinación. Siempre que no se desarrolle una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales de CAMPTOSAR podría continuarse indefinidamente, en la medida que los pacientes sigan beneficiándose desde el punto de vista clínico.

Tabla 3. Regímenes de agente único de CAMPTOSAR y modificaciones de las dosis

Regímenes semanales ^(a)	125 mg/m ² IV durante 90 min; d 1,8,15,22 luego descanso por 2 semanas
	Dosis inicial y niveles de dosis modificados ^(c) (mg/m²)
	Dosis inicial Nivel de dosis -1 Nivel de dosis -2
	125 100 75
Régimen de una vez cada 3 semanas ^(b)	350 mg/m ² IV durante 90 min, una vez cada 3 semanas ^(c)
	Dosis inicial y niveles de dosis modificados (mg/m²)
	Dosis inicial Nivel de dosis -1 Nivel de dosis -2
	350 300 250

^(a) Las dosis siguientes pueden ajustarse hasta 150 mg/m² o reducirse a 50 mg/m² en reducciones de 25 a 50 mg/m², según la tolerancia individual del paciente.

^(b) Las dosis siguientes pueden ser ajustadas hasta un nivel de 200 mg/m² en disminuciones de 50 mg/m² según la tolerancia individual del paciente.

MGA .
Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

(c) Si no se desarrolla una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales continuaría en forma indefinida, siempre que los pacientes sigan beneficiándose desde el punto de vista clínico.

Tabla 4. Modificaciones de dosis recomendada para los planes de agente único. ^(a)

No se iniciará un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el conteo de granulocitos se haya recuperado a $\geq 1500/\text{mm}^3$, y el conteo de plaquetas se recupere a $\geq 100000/\text{mm}^3$, y la diarrea relacionada al tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento debería retrasarse de 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas al tratamiento. Si el paciente no se recupera después de 2 semanas de demora, debería considerarse la discontinuación del tratamiento con CAMPTOSAR.			
Peor Toxicidad NCI Grado ^(b) (Valor)	Durante un ciclo de terapia	Al inicio de los nuevos ciclos de terapia (después de una recuperación adecuada) comparado con la dosis inicial en el ciclo anterior ^(a)	
	Semanal	Semanal	Una vez c/ 3 semanas
Sin toxicidad	Mantener el nivel de dosis	$\uparrow 25 \text{ mg}/\text{m}^2$ hasta una dosis máx. de $150 \text{ mg}/\text{m}^2$	Mantener el nivel de dosis
Neutropenia			
1 (1500 a $1999/\text{mm}^3$)	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2 (1000 a $1499/\text{mm}^3$)	$\downarrow 25 \text{ mg}/\text{m}^2$	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (500 a $999/\text{mm}^3$)	Omitir dosis hasta que se resuelva a \leq grado 2, luego $\downarrow 25 \text{ mg}/\text{m}^2$.	$\downarrow 25 \text{ mg}/\text{m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg}/\text{m}^2$
4 ($<500/\text{mm}^3$)	Omitir dosis hasta que se resuelva a \leq grado 2, luego $\downarrow 50 \text{ mg}/\text{m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg}/\text{m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg}/\text{m}^2$
Fiebre neutropénica (neutropenia grado 4 y fiebre \geq grado 2) (NCI)	Omitir la dosis hasta que se resuelva, luego $\downarrow 50 \text{ mg}/\text{m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg}/\text{m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg}/\text{m}^2$
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de la dosis por leucopenia, trombocitopenia, y anemia durante el ciclo de tratamiento y al inicio de los ciclos posteriores de terapia también se basan en los criterios de toxicidad NCI y son las mismas que se recomiendan para neutropenia arriba.		
Diarrea			

MSA

ORIGINAL

5092



1 (2-3 deposiciones/día >pretx ^(c))	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2 (4-6 deposiciones/día >pretx)	↓ 25 mg/m ²	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (7-9 deposiciones/día >pretx)	Omitir la dosis (hasta que se resuelva a ≤ grado 2), luego ↓ 25 mg/m ² .	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4 (≥10 deposiciones/día >pretx)	Omitir la dosis (hasta que se resuelva a ≤ grado 2), luego ↓ 50 mg/m ² .	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Otras toxicidades no hematológicas ^d			
1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2	↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
3	Omitir dosis (hasta que se resuelva a ≤ grado 2), luego ↓ 25 mg/m ² .	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4	Omitir dosis (hasta que se resuelva a ≤ grado 2), luego ↓ 50 mg/m ² .	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²

(a) Todas las modificaciones de las dosis se basarán en la peor toxicidad anterior.

(b) Instituto Nacional del Cáncer - Criterios de Toxicidad Comunes (versión 1.0).

(c) Previo al tratamiento.

(d) No incluye alopecia, anorexia, astenia.

Poblaciones especiales

Pacientes con deterioro de la función hepática

El uso de CAMPTOSAR en pacientes con disfunción hepática significativa no ha sido evaluado. La dosis en pacientes con bilirrubina > 2 mg/dL no puede recomendarse, dado que dichos pacientes no fueron incluidos en los estudios clínicos.

Pacientes con deterioro de la función renal

No se han realizado estudios en esta población (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética en poblaciones especiales). Por lo tanto, se deberá tener precaución en los pacientes con deterioro de la función renal. El uso del irinotecan no está recomendado en pacientes en diálisis.

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. Si la solución de CAMPTOSAR toma contacto con la piel, lavar bien el área con abundante agua y

MA

ORIGINAL

5092



jabón. Si toma contacto con las membranas mucosas, enjuagar con abundante agua. Se dispone de varias pautas publicadas para el manejo y desecho de los agentes antineoplásicos.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Observar el contenido del frasco para detectar partículas y repetir la observación cuando se extrae el producto del frasco hacia la jeringa.

La inyección de CAMPTOSAR debe diluirse antes de la infusión, en una solución al 5% de dextrosa inyectable, USP, de preferencia o bien en una solución 0,9% de cloruro de sodio inyectable USP para un rango final de concentración comprendido entre 0,12 a 2,8 mg/mL. En la mayoría de los ensayos clínicos, CAMPTOSAR se administró en 250 mL a 500 mL de solución 5% de dextrosa inyectable, USP.

La solución es física y químicamente estable hasta las 24 horas a temperatura ambiente (25°C aproximadamente) y con luz fluorescente ambiente. Las soluciones diluidas en dextrosa 5% USP inyectable y conservadas en refrigeración (2°C a 8°C) protegidas de la luz son fisicoquímicamente estables durante 48 horas. La refrigeración de la mezclas usando cloruro de sodio 0,9% USP inyectable no se recomienda, por la esporádica aparición de partículas visibles.

El congelamiento de CAMPTOSAR o de las mezclas preparadas con el mismo puede producir una precipitación de la droga, por lo que deberá evitarse.

Ante la posible contaminación microbiana durante la dilución, se recomienda usar la mezcla preparada con dextrosa 5% USP inyectable dentro de las 24 horas, si se conserva refrigerada (2°C a 8°C). En el caso de las mezclas preparadas con dextrosa 5% USP inyectable o cloruro de sodio 0,9% USP inyectable, las soluciones deben ser usadas dentro de las 6 horas siguientes, si se conservan a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

No deben adicionarse otras drogas a la solución de la infusión. Los productos de uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente para observar partículas de materia y decoloración antes de proceder a su administración, cuando la solución y el recipiente lo permitan.

CONTRAINDICACIONES

CAMPTOSAR está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a algún componente de la formulación.

ADVERTENCIAS

General

Fuera de un estudio clínico bien diseñado, la inyección de CAMPTOSAR no debe emplearse en combinación con el régimen de la "Clínica Mayo" de 5-FU/LV (administración durante 4 a 5 días consecutivos cada cuatro semanas) por los informes de mayor toxicidad, incluso fallecimientos por toxicidad. CAMPTOSAR debería ser utilizado en la forma recomendada (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, Tabla 1).

Administración

El irinotecan debe administrarse exclusivamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos contra el cáncer. Sólo es posible resolver rápidamente las complicaciones cuando existen medios adecuados de diagnóstico y tratamiento.

El irinotecan sólo debe prescribirse en los siguientes casos una vez que se hayan ponderado los beneficios esperados en función de los posibles riesgos terapéuticos:

- en pacientes con un factor de riesgo, especialmente en aquellos con un estado general de la OMS = 2.
- en los pocos casos aislados en que se considera que es improbable que el paciente cumpla con las recomendaciones en materia de manejo de los eventos adversos (necesidad de tratamiento antidiarreico inmediato y prolongado combinado con un consumo elevado de líquidos en el momento

100

ORIGINAL

5092



de la aparición de la diarrea tardía). Se recomienda una estricta supervisión hospitalaria de dichos pacientes.

Síntomas colinérgicos

Los pacientes pueden tener síntomas colinérgicos de rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubefacción (vasodilatación), bradicardia e hiperperistaltismo intestinal capaz de causar cólicos abdominales y diarrea temprana (es decir, diarrea que generalmente se produce durante o dentro de las 8 horas posteriores a la administración del irinotecan). Estos síntomas pueden observarse durante o poco después de la infusión de irinotecan, se consideran relacionados con la actividad anticolinérgica del compuesto madre del irinotecan y es de esperar que ocurran más frecuentemente con las dosis más elevadas de irinotecan. Debe considerarse la administración terapéutica o profiláctica de 0,25 a 1 mg de atropina por vía intravenosa o subcutánea (a menos que esté clínicamente contraindicada) en los pacientes que experimentan síntomas colinérgicos.

Extravasación

Si bien el irinotecan 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.

Hepáticas

En estudios clínicos se observaron anomalías de las enzimas hepáticas grado 3 ó 4, de los Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), en menos del 10% de los pacientes. Estos eventos ocurren típicamente en los pacientes con metástasis hepáticas conocidas y no han sido relacionados claramente con el irinotecan.

Hematológicas

Comúnmente el irinotecan causa neutropenia, leucopenia y anemia, algunas de las cuales pueden ser severas y por ello no se debe usar en pacientes con insuficiencia severa de la médula ósea. La trombocitopenia seria es poco común. En los estudios clínicos, la frecuencia de neutropenia grado 3 y 4 del NCI fue significativamente mayor en los pacientes que habían 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 ó 4 en el primer ciclo de la terapia, que los pacientes con niveles de bilirrubina por debajo de 1,0 mg/dL. No hubo diferencias significativas entre la edad y el sexo en la frecuencia de neutropenia grado 3 ó 4. (Ver Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso - Poblaciones Especiales, *Insuficiencia Hepática* y Posología y Métodos de Administración).

Diarrea

CAMPTOSAR puede inducir formas iniciales o tardías de diarrea que se producirían por diferentes mecanismos. La diarrea inicial se produce dentro o durante las 8 horas de administrado el irinotecan y es del tipo colinérgico. Puede ser severa pero por lo general es pasajera. Puede estar acompañada por síntomas de rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor e hiperperistaltismo intestinal capaz de causar calambres abdominales. La diarrea inicial y otros síntomas colinérgicos pueden aliviarse mediante la administración de atropina (ver PRECAUCIONES, General, Tratamiento de Diarrea Inicial).

Diarrea tardía: La diarrea tardía (que ocurre generalmente más de 8 horas después de la administración de irinotecan) puede ser prolongada, puede llevar a deshidratación, desbalance electrolítico o sepsis y puede

Dra. S. G. G. G. MAZA
CREATORA TÉCNICA
APOYADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

MAA

amenazar la vida. En los estudios clínicos probando el cronograma de dosis cada 3 semanas, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue 5 días después de la infusión de irinotecan. En los estudios clínicos evaluando el cronograma de dosis semanal, la mediana del tiempo de inicio de diarrea tardía fue 11 días después de la administración de irinotecan. Para los pacientes que inician tratamiento en la dosis semanal de 125 mg/m², la mediana de la duración de cualquier grado de diarrea tardía fue 3 días. Entre los pacientes tratados en la dosis semanal de 125 mg/m² que experimentaron diarrea tardía grado 3 ó 4, la mediana de la duración de todo el episodio de diarrea fue 7 días. Los resultados de un estudio prospectivo con régimen de dosificación semanal no demostraron ninguna diferencia en el índice de inicio de diarrea tardía entre pacientes ≥ 65 años de edad y en pacientes < 65 años de edad. Sin embargo, los pacientes con ≥ 65 años deben ser monitoreados con cuidado por un mayor riesgo de diarrea inicial observada en esta población.

La diarrea tardía debe ser tratada rápidamente con loperamida al primer episodio de heces sueltas o poco formadas o el inicio de movimientos del intestino más frecuentes que los esperados normalmente para el paciente. El régimen de dosis recomendado para loperamida es 4 mg en el primer inicio de la diarrea tardía y después 2 mg cada 2 horas hasta que el paciente esté sin diarrea por al menos 12 horas. Durante la noche, el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. No se recomienda la loperamida por más de 48 horas consecutivas en estas dosis, por el riesgo de íleo paralítico, ni en menos de 12 horas. No se recomienda la pre-medicación con loperamida.

Los pacientes con diarrea deben ser cuidadosamente controlados y recibir líquidos y sustitución de electrolitos, si se deshidratan y deben recibir tratamiento antibiótico si desarrollan íleo, fiebre o neutropenia severa.

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

- Diarrea asociada a fiebre,
- Diarrea grave (que requiera hidratación intravenosa),
- Pacientes con vómitos asociados con diarrea tardía,
- Diarrea que persista durante más de 48 horas después del inicio del tratamiento con loperamida en altas dosis.

Después del primer tratamiento, la administración semanal subsiguiente de CAMPTOSAR debe demorarse en los pacientes hasta que recuperen la función intestinal previa al tratamiento y permanezcan, al menos 24 horas sin necesitar medicación antidiarreica. Si se produce una diarrea tardía de grado 2, 3 ó 4 deberían disminuirse las dosis posteriores de CAMPTOSAR durante el mismo ciclo de tratamiento (ver POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Enfermedad inflamatoria intestinal crónica y/u obstrucción intestinal

No se deberá tratar a los pacientes con el irinotecan hasta tanto se resuelva la obstrucción intestinal.

Náuseas y vómitos

El irinotecan es emetogénico. Las náuseas y los vómitos pueden ser graves y generalmente se producen durante o poco tiempo después de la infusión de irinotecan. Se recomienda que los pacientes reciban agentes antieméticos como medicación previa. Los agentes antieméticos deben administrarse el día del tratamiento, comenzando como mínimo 30 minutos antes de la administración del irinotecan. Los médicos también deben considerar la posibilidad de indicarles a sus pacientes un régimen antiemético que puedan usar posteriormente en función de las necesidades. Los pacientes con vómitos asociados con diarrea tardía deben ser hospitalizados lo antes posible para recibir tratamiento.

ORIGINAL

1002



Mielosupresión

Se informaron casos de muerte producida por septicemia como consecuencia de neutropenia grave, en pacientes tratados con CAMPTOSAR, por lo cual no debe administrarse a pacientes con mielosupresión grave. Las complicaciones neutropénicas deben ser tratadas rápidamente con antibióticos. La terapia con CAMPTOSAR debe interrumpirse temporalmente si durante un ciclo de tratamiento se produce fiebre neutropénica o si el recuento de neutrófilos cae por debajo de $1000/\text{mm}^3$. Luego de que el paciente se recupere, con un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1000/\text{mm}^3$, las dosis posteriores de CAMPTOSAR deben ser reducidas dependiendo del nivel de neutropenia observada (ver POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN). El uso del factor estimulante de colonias no es necesario rutinariamente pero puede considerarse su empleo en pacientes con neutropenia importante.

Los individuos homocigotas para el alelo UGT1A1*28 (UGT1A1 genotipo 7/7) se encuentran en alto riesgo de neutropenia luego del inicio del tratamiento con CAMPTOSAR. En un estudio de 66 pacientes que recibieron CAMPTOSAR como agente único ($350 \text{ mg}/\text{m}^2$ una vez cada 3 semanas), la incidencia de neutropenia de grado 4 en pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1 * 28 fue del 50%, y en pacientes heterocigotas para este alelo (UGT1A1 genotipo 6 / 7) la incidencia fue del 12,5%. No se observó neutropenia de grado 4 en los pacientes homocigotas para el alelo de tipo salvaje (UGT1A1 genotipo 6 / 6).

En un estudio prospectivo ($n = 250$) para investigar el papel del polimorfismo UGT1A1 * 28 en el desarrollo de toxicidad en los pacientes tratados con CAMPTOSAR ($180 \text{ mg}/\text{m}^2$) en combinación con 5-FU/LV en perfusión, la incidencia de neutropenia de grado 4 en pacientes homocigotas para el alelo UGT1A1 * 28 fue del 4,5%, y en pacientes heterocigotas para este alelo la incidencia fue de 5,3%. Se observó neutropenia de grado 4 en el 1,8% de los pacientes homocigotas para el alelo de tipo salvaje.

En otro estudio en el que 109 pacientes fueron tratados con CAMPTOSAR ($100\text{-}125 \text{ mg}/\text{m}^2$) en combinación con 5-FU/LV en bolo, la incidencia de neutropenia de grado 4 en pacientes homocigotas para el alelo UGT1A1*28, fue de 18,2%, y en pacientes heterocigotas para este alelo, la incidencia fue del 11,1%. Se observó neutropenia de grado 4 en el 6,8% de los pacientes homocigotas para el alelo de tipo salvaje.

Cuando se administra en combinación con otros agentes, o como agente único, una reducción en la dosis inicial de al menos un nivel de CAMPTOSAR, debe ser considerada para los pacientes que se sabe son homocigotas para el alelo UGT1A1 * 28. Sin embargo, la reducción de la dosis precisa en esta población de pacientes, no se conoce y las modificaciones de dosis siguientes deben considerarse, basado en la tolerancia de cada paciente al tratamiento (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES).

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen reacciones anafilácticas o anafilactoides severas.

Efectos inmunodepresores/Aumento de la susceptibilidad a infecciones

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluido el irinotecan, puede resultar en infecciones serias o fatales. La vacunación con una vacuna viva debe evitarse en pacientes que reciben irinotecan. Las vacunas muertas o inactivadas pueden administrarse; sin embargo, la respuesta a tales vacunas podría verse disminuida.

MAZA

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
PODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

50



Colitis/Íleo

Se han informado casos de colitis complicada por ulceración, hemorragia, íleo e infección. Los pacientes que desarrollen íleo deben recibir tratamiento antibiótico de inmediato (ver PRECAUCIONES).

Deterioro de la función renal/Insuficiencia renal

Se han identificado raros casos de deterioro de la función renal y de insuficiencia renal aguda, generalmente en pacientes que tuvieron agotamiento del volumen a causa de vómitos y/o diarrea graves. Asimismo se han informado raros casos de disfunción renal debido a síndrome de lisis tumoral.

Neurológicos

Se han observado casos de mareos, que en algunos casos pueden ser una evidencia sintomática de la hipotensión ortostática en pacientes deshidratados.

PRECAUCIONES

General

Cuidados en el sitio de inyección intravenosa: CAMPTOSAR se administra por infusión intravenosa. Se evitará la extravasación y el sitio de la inyección deberá ser observado para detectar posibles signos de inflamación. Si se produjera una extravasación, se deberá enjuagar el sitio con agua estéril y se recomienda colocar hielo.

Medicación previa con antieméticos: CAMPTOSAR es emetogénico. Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con agentes antieméticos. En los estudios clínicos la mayoría de los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona dada junto con otro tipo de agente antiemético, por ejemplo el bloqueante 5-HT3 (por ej. ondansetron o granisetron).

Los agentes antieméticos deben ser dados el día del tratamiento comenzando por lo menos 30 minutos antes de ser administrado CAMPTOSAR.

Los médicos también considerarán dispensar a los pacientes un régimen antiemético para un uso posterior si es necesario.

Tratamiento de síntomas colinérgicos: La administración profiláctica o terapéutica de 0,25 a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea (a menos que esté contraindicada para el paciente) debería considerarse en pacientes con rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor, calambres abdominales o diarrea (producida durante o dentro de las 8 horas posteriores a la administración de CAMPTOSAR). Estos síntomas pueden observarse más frecuentemente con las dosis más elevadas de irinotecan.

Aparato respiratorio: Se han observado casos de disnea grados 3 ó 4 según la clasificación del NCI. Se desconoce en qué grado pueden haber contribuido a la disnea el compromiso pulmonar maligno u otras neumopatías preexistentes. En los primeros estudios japoneses se observó un pequeño porcentaje de pacientes con un síndrome pulmonar potencialmente fatal caracterizado por la presencia de disnea, fiebre y un patrón reticulonodular en la radiografía de tórax. Fue difícil evaluar el aporte del irinotecan a estos eventos preliminares ya que estos pacientes también tenían tumores pulmonares y algunos tenían neumopatías no malignas preexistentes.

La enfermedad pulmonar intersticial, que se presenta en forma de infiltrados pulmonares, es rara durante el tratamiento con el Irinotecan. La neumopatía intersticial puede ser fatal. Los factores de riesgo posiblemente relacionados con el desarrollo de la neumopatía intersticial son neumopatía preexistente, uso de fármacos neumotóxicos, radioterapia y factores estimulantes de colonias. Los pacientes que

MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
INVESTIGADORA LEGAL
PFIZER S.R.L.

122

ORIGINAL

5092



presentan factores de riesgo deben ser monitoreados exhaustivamente para detectar posibles síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con irinotecan.

Otras: Como este producto contiene sorbitol, no es apto para pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Poblaciones especiales

Pacientes con riesgo especial: Los médicos extremarán las precauciones al controlar los efectos del CAMPTOSAR en pacientes ancianos (mayores a 65 años) y en los que hubieran recibido antes irradiación pélvica abdominal (ver REACCIONES ADVERSAS).

Insuficiencia hepática: El uso de CAMPTOSAR en pacientes con disfunción hepática significativa no ha sido evaluado. En los estudios clínicos para todos los regímenes de dosis, irinotecan no fue administrado a los pacientes con niveles séricos de bilirrubina > 2,0 mg/dl, o con niveles de transaminasas > 3 veces el límite superior normal, sino presentaban metástasis hepáticas, o > 5 veces el límite superior normal en aquellos con metástasis hepáticas. En los estudios clínicos de los regímenes de dosis semanales, los pacientes con elevaciones moderadas en los niveles séricos basales de bilirrubina total (1,0 a 2,0 mg/dl) presentaron una probabilidad significativamente mayor de experimentar neutropenia de grado 3 ó 4 durante el primer ciclo que aquellos con niveles de bilirrubina < 1,0 mg/dl (50% [19/38] vs 18% [47/226]; p< 0,001). Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética en poblaciones especiales, *Insuficiencia hepática*. Los pacientes con glucuronidación deficiente de bilirrubina, tales como aquellos con síndrome de Gilbert, pueden presentar un mayor riesgo de mielosupresión cuando reciben una terapia con CAMPTOSAR.

Pacientes geriátricos: En estos pacientes deben aplicarse específicas recomendaciones de dosificación, dependiendo del régimen utilizado (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Análisis de laboratorio

Antes de comenzar el tratamiento con cada dosis de CAMPTOSAR se recomienda el recuento de glóbulos blancos con recuento diferencial, determinación de hemoglobina y recuento plaquetario. Estos estudios deberán repetirse cada vez que el médico lo considere necesario.

UGT1A1 Test

Una prueba de laboratorio está disponible para determinar el estado de los pacientes UGT1A1. La prueba puede detectar los genotipos UGT1A1 6/6, 6/7 y 7/7 (Ver ADVERTENCIAS)

Interacción con otras drogas

Bloqueantes neuromusculares: Dado que irinotecan posee actividad anticolinesterasa, no es posible descartar la interacción entre el irinotecan y los bloqueantes neuromusculares. Los fármacos con actividad anticolinesterasa pueden prolongar los efectos bloqueantes neuromusculares del suxametonio y antagonizar los efectos de bloqueo neuromuscular de los fármacos no despolarizantes.

Agentes antineoplásicos: Los efectos adversos de CAMPTOSAR podrían ser exacerbados por otros agentes antineoplásicos con efectos adversos similares como mielosupresión o diarrea.

Los pacientes que hubieran sido irradiados en la zona pélvica/abdominal presentarán un mayor riesgo de mielosupresión severa, después de la administración de CAMPTOSAR. Si bien la administración de irinotecan, conjuntamente con la irradiación no ha sido estudiada en forma adecuada, no se recomienda la aplicación conjunta de ambos tratamientos.

MGA

Dra. S. VERA BEATE MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APOYADA LEGAL
PRIZER S.R.L.

ORIGINAL

5092



Dexametasona: Se manifestó linfocitopenia en pacientes que recibían CAMPTOSAR y es posible que la administración de dexametasona empleada en la profilaxis antiemética, haya aumentado la posibilidad de ese efecto. No obstante, no se han observado infecciones oportunistas serias, ni se atribuyeron complicaciones referidas específicamente a la linfocitopenia.

Se ha informado también hiperglucemia en pacientes tratados con irinotecan. Usualmente esto se ha observado en aquellos pacientes con una historia de diabetes mellitus o de intolerancia a la glucosa, anterior a la administración de CAMPTOSAR. Es probable que la dexametasona, administrada en la profilaxis antiemética contribuya a la hiperglucemia de algunos pacientes.

Proclorperazina: La incidencia de acatisia (1,3%) en ensayos clínicos fue mayor de 8,5 % cuando se administró en el mismo día proclorperazina y CAMPTOSAR que la que se observó cuando se administraron las mismas drogas en días diferentes.

El 8,5% de incidencia está comprendido en el rango informado cuando se administra proclorperazina como medicación previa al uso de otros agentes quimioterápicos.

Laxantes: Es de esperar que el uso de laxantes durante el tratamiento con irinotecan empeore la incidencia o gravedad de la diarrea lo cual todavía no ha sido estudiado.

Diuréticos: En vista del riesgo potencial de deshidratación secundaria al vómito y/o diarrea inducida por CAMPTOSAR, el médico quizás prefiera suspender los diuréticos durante la administración de CAMPTOSAR y sin dudas, en los períodos de vómitos y diarrea.

Anticonvulsivantes: La administración concomitante de fármacos anticonvulsivantes inductores de la isoforma CYP3A del citocromo P450 (por ej.: carbamazepina, fenobarbital o fenitoina) reduce la exposición al SN-38. Se debe analizar la posibilidad de reemplazarlos o de comenzar a administrar anticonvulsivantes no inductores de la enzima como mínimo, una semana antes de comenzar la administración del irinotecan en aquellos pacientes que requieran tratamiento anticonvulsivante.

Ketoconazol: El clearance del irinotecan se reduce en gran medida en los pacientes que reciben concomitantemente ketoconazol, lo cual aumenta la exposición al metabolito activo SN-38. Se debe suspender la administración del ketoconazol como mínimo, 1 semana antes de comenzar la administración del irinotecan y no debe administrarse durante el tratamiento con el irinotecan.

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): La exposición al metabolito activo SN-38 se reduce en los pacientes que toman concomitantemente hierba de San Juan. La hierba de San Juan debe suspenderse como mínimo, 1 semana antes del primer ciclo de irinotecan y no debe administrarse durante el tratamiento con el irinotecan.

Sulfato de atazanavir: La coadministración de sulfato de atazanavir, un inhibidor del CYP3A4 y del UGT1A1, podría aumentar la exposición sistémica al SN-38, el metabolito activo del irinotecan. Los médicos deben tenerlo en cuenta cuando coadministren estos dos fármacos.

Bevacizumab:

Los resultados de un estudio destinado a evaluar la interacción droga-droga no demostraron efecto significativo del bevacizumab en la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo SN-38.

Interacción con los resultados de laboratorio

No se conocen interacciones del irinotecan con los resultados de los análisis de laboratorio.

100

Dra. S. GUERRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

002



Embarazo

CAMPTOSAR puede causar daño fetal cuando se lo administra a una embarazada.

No se han efectuado estudios adecuados y controlados con irinotecan en mujeres embarazadas. Si la droga debe ser usada durante el embarazo, o si la paciente se embaraza durante el tratamiento, la misma debe ser alertada sobre los posibles riesgos sobre el feto. Las mujeres en período de fertilidad deben ser advertidas sobre la necesidad de evitar el embarazo durante el tratamiento con CAMPTOSAR.

Lactancia

En las ratas, la radiactividad apareció en la leche dentro de los 5 minutos posteriores a la administración intravenosa de irinotecan radiomarcado y tuvo una concentración hasta 65 veces mayor que la concentración plasmática al cabo de 4 horas de su administración. Como muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido a las posibles reacciones adversas serias para el lactante, se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con irinotecan.

Uso en pediatría

La efectividad de CAMPTOSAR en pacientes pediátricos no se ha establecido. Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética en poblaciones especiales, Pediátrica).

Se evaluaron los resultados de dos estudios abiertos de una única rama. Se enrolaron 170 niños con tumores sólidos refractarios en un estudio de fase 2 en el cual se administraron 50 mg/m² de irinotecan en forma de infusión durante 5 días consecutivos cada 3 semanas. Cincuenta y cuatro (54) pacientes (31,8%) desarrollaron neutropenia de grado 3-4. La neutropenia se complicó con fiebre en 15 (8,8%) pacientes. Se observó diarrea de grado 3-4 en 35 (20,6%) pacientes. Este perfil de eventos adversos fue comparable al informado en la población adulta.

En el segundo estudio de fase 2 participaron 21 niños con rhabdomyosarcoma no tratado previamente que recibieron 20 mg/m² de irinotecan en forma de infusión durante 5 días consecutivos las semanas 0, 1, 3, y 4. A este tratamiento con un único agente le siguió un tratamiento multimodal. La inscripción de pacientes para la fase de tratamiento con irinotecan como único agente se suspendió debido a la alta tasa (28,6%) de progresión de la enfermedad y de muertes precoces (14%). El perfil de eventos adversos de este estudio fue diferente al que se observó en los adultos; los eventos de grado 3 ó 4 más significativos fueron deshidratación en 6 pacientes (28,6%) asociada con hipocalemia grave en 5 pacientes (23,8%) e hiponatremia en 3 pacientes (14,3%); además, se informó infección de grado 3-4 en 5 pacientes (23,8%) (en todos los ciclos de tratamiento e independientemente de la relación causal).

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas

No se ha evaluado el efecto del irinotecan sobre la capacidad de conducir u operar máquinas. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que sientan mareos o alteraciones visuales dentro de las 24 horas posteriores a la administración del irinotecan, y que no conduzcan ni operen máquinas en caso de observar tales síntomas (ver ADVERTENCIAS).

REACCIONES ADVERSAS

Ensayos Clínicos

Se han recogido y analizado exhaustivamente los datos sobre reacciones adversas provenientes del programa de estudios clínicos sobre cáncer colorrectal metastásico recurrente o progresivo después del tratamiento basado en el 5-FU (segunda línea), los cuales se presentan a continuación (población de pacientes descripta a continuación). Se espera que las reacciones adversas relacionadas con otras indicaciones sean similares a los observados en el tratamiento del cáncer colorrectal en segunda línea.

Las reacciones adversas que se detallan en esta sección se refieren a CAMPTOSAR. No hay evidencia de que

MSA

Dra. S. ALBA GARCÍA MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

5037



el perfil de seguridad de CAMPTOSAR sea influenciado por el cetuximab o viceversa. En combinación con cetuximab, las reacciones adversas adicionales que han sido informadas son los que eran de esperar para el cetuximab (como erupción cutánea de tipo acneiforme). En consecuencia, también se debe consultar la información completa para prescribir del cetuximab.

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

Las reacciones adversas de la droga reportadas en pacientes tratados con la combinación de irinotecan más capecitabina adicional a las vistas con monoterapia de capecitabina u observadas a una frecuencia grupal superior con la combinación comparados con la monoterapia de capecitabina incluye:

Muy común, todos los grados: trombosis/embolismo

Común, todos los grados: reacción de hipersensibilidad, isquemia cardíaca / infarto

Común, grado 3 y grado 4: neutropenia febril

Para la información completa de las reacciones adversas de la capecitabina, refiérase a la información de prescripción de capecitabina.

Las reacciones adversas de droga Grado 3 y Grado 4 reportadas en pacientes tratados con irinotecan en combinación con capecitabina y bevacizumab adicionalmente a las observadas con la monoterapia de capecitabina o vistas a una frecuencia grupal superior con la combinación comparado con la monoterapia de capecitabina incluyen:

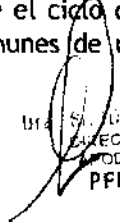
Común, grado 3 y grado 4: neutropenia, trombosis/embolismo, hipertensión, e isquemia cardíaca / infarto

Para la información completa de las reacciones adversas de la capecitabina, refiérase a la información de prescripción de capecitabina y bevacizumab.

Estudios clínicos con el régimen de 100 a 125 mg/m² semanales como agente único

Se evaluó el régimen semanal de irinotecan en tres estudios clínicos, 304 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, que recurrieron o progresaron después de la terapia con 5-FU. En cinco casos (1,6%) los decesos fueron potencialmente relacionados a la droga. Estos pacientes presentaron una constelación de eventos médicos (mielosupresión, sepsis neutropénica sin fiebre, obstrucción del intestino delgado, acumulación de líquido, estomatitis, náuseas, vómitos, diarrea, y deshidratación), entre los cuales se incluyen los efectos conocidos del CAMPTOSAR. La fiebre neutropénica, definida, según la clasificación del NCI, como neutropenia grado 4 con fiebre grado 2 o mayor, se produjo en otros nueve pacientes. Estos pacientes se recuperaron con el cuidado adecuado. Ochenta y un pacientes (26,6%) se internaron por reacciones adversas por hechos relacionados a la administración del irinotecan. Las causas principales de hospitalización relacionada a la droga fueron: diarrea con o sin náuseas y/o vómitos; neutropenia/leucopenia, con o sin diarrea y con o sin fiebre y náuseas y/o vómitos.

Se hicieron ajustes en la dosis de irinotecan durante el ciclo de tratamiento y en los ciclos posteriores, según la tolerancia individual. Las razones más comunes de reducción de dosis fueron: diarrea tardía,


Dra. BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
AUTORIZADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

ASA

ORIGINAL

5084



neutropenia y leucopenia. Trece pacientes (4,3%) interrumpieron el tratamiento con irinotecan por reacciones adversas.

Estudios clínicos con el régimen de 300 a 350 mg/m² una vez cada tres semanas como agente único

En dos estudios en los cuales se administró irinotecan una vez cada 3 semanas participó un total de 316 pacientes con cáncer colorrectal metastásico cuya enfermedad había progresado después del tratamiento previo con 5-FU. Tres (1%) muertes estuvieron potencialmente relacionadas con el tratamiento con el irinotecan y se atribuyeron a infección neutropénica, diarrea de grado 4 y astenia, respectivamente. Se registraron hospitalizaciones a causa de eventos adversos serios, relacionados o no con la administración del irinotecan, al menos una vez en el 60% de los pacientes que recibieron el irinotecan y el 8% de los pacientes tratados con el irinotecan suspendió el tratamiento a causa de los eventos adversos.

Lista de Eventos adversos

En la Tabla 7 se detallan por órgano o sistema afectado y en orden descendiente de frecuencia los eventos adversos relacionados a la droga (grados 1-4 según la clasificación del NCI) a criterio del investigador que se informaron en más del 10% de los 304 pacientes que participaron en los tres estudios en los que se administró el régimen de dosis semanal.

Tabla 7. Eventos adversos de grado 1 a 4 según la clasificación del NCI relacionados con la droga que se observaron en más del 10% de los pacientes que participaron en los estudios clínicos.

Trastornos gastrointestinales	diarrea tardía, náuseas, vómitos, diarrea temprana, cólicos/dolores abdominales, anorexia, estomatitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	leucopenia, anemia, neutropenia
Trastornos generales y en el lugar de aplicación	astenia, fiebre
Trastornos metabólicos y nutricionales	pérdida de peso, deshidratación
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	alopecia
Trastornos vasculares	eventos tromboembólicos (incluyen angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, embolia de las extremidades inferiores, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, trastornos vasculares periféricos, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, trastornos vasculares).

En las Tablas 8 a 10 se detallan los eventos adversos de grado 3 ó 4 según la clasificación del NCI que se informaron en los estudios clínicos realizados con los regímenes de dosis semanales y una vez cada 3 semanas (N=620).

Tabla 8. Eventos adversos de grado 3 ó 4 según la clasificación del NCI relacionados con la droga que se observaron en más del 10% de los pacientes que participaron en los estudios clínicos.

Trastornos gastrointestinales	diarrea tardía, náuseas, cólicos/dolores abdominales
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	leucopenia, neutropenia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	alopecia

110
D^{ña} SILENA BERTINI MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Tabla 9. Eventos adversos de grado 3 ó 4 según la clasificación del NCI relacionados con la droga que se observaron en el 1% al 10% de los pacientes que participaron en los estudios clínicos.

Infecciones e infestaciones	Infección
Trastornos gastrointestinales	vómitos, diarrea temprana, constipación, anorexia, mucositis
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	anemia, trombocitopenia
Trastornos generales y en el lugar de aplicación	astenia, fiebre, dolor
Trastornos metabólicos y nutricionales	deshidratación, hipovolemia
Trastornos hepatobiliares	bilirrubinemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	díscnea
Laboratorio	aumento de la creatinina

Tabla 10. Eventos adversos de grado 3 ó 4 según la clasificación del NCI relacionados con la droga que se observaron en menos del 1% de los pacientes que participaron en los estudios clínicos.

Infecciones e infestaciones	sepsis
Trastornos gastrointestinales	trastornos rectales, moniliasis gastrointestinal
Trastornos generales y en el lugar de aplicación	escalofríos, malestar general
Trastornos metabólicos y nutricionales	pérdida de peso, hipocalemia, hipomagnesemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	rash, signos cutáneos
Trastornos del sistema nervioso	anomalías en la marcha, confusión, cefaleas
Trastornos cardíacos	hipotensión, síncope, trastornos cardiovasculares
Trastornos renales y urinarios	infección del tracto urinario
Trastornos reproductivos y mamarios	dolor mamario
Laboratorio	aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la GGTP

Además se han informado los siguientes eventos adversos relacionados a la droga en los estudios clínicos del irinotecan, pero no cumplen con los criterios antes definidos de >10% de eventos grados 1-4 del NCI relacionados a la droga o grado 3 ó 4 relacionados a la droga: rinitis, hipersalivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, sofocos, bradicardia, mareos, extravasación, síndrome de lisis tumoral, y ulceración colónica.

FARMACOVIGILANCIA POST-MARKETING

Trastornos cardíacos

Se han observado eventos de isquemia miocárdica luego de la terapia con irinotecan, sobre todo en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente, otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardíaca o que habían recibido quimioterapia citotóxica previa (ver también la Tabla 7, eventos tromboembólicos).

Trastornos gastrointestinales

Se han informado casos infrecuentes de obstrucción intestinal, íleo, megacolon o hemorragia gastrointestinal y raros casos de colitis, incluso tífritis, colitis isquémica y ulcerosa. En algunos casos, la colitis se complicó con ulceración, hemorragia, íleo o infección. También se han informado casos de íleo sin colitis previa. Se han informado raros casos de perforación intestinal. Han sido observados raros casos

de pancreatitis sintomática o elevación asintomática de enzimas pancreáticas.

Hipovolemia

Se han informado raros casos de deterioro de la función renal e insuficiencia renal aguda, generalmente en pacientes que contrajeron infecciones y/o sufrieron agotamiento del volumen a causa de toxicidades gastrointestinales graves. Se han informado casos infrecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia circulatoria en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociada con diarrea y/o vómitos o septicemia.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluso reacciones anafilácticas severas o anafilactoides (ver ADVERTENCIAS).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han informado efectos precoces, tales como contracción muscular o calambres y parestesia.

Trastornos del sistema nervioso

Se han informado trastornos del habla, generalmente transitorios en pacientes tratados con irinotecan; en algunos casos, el evento fue atribuido al síndrome colinérgico observado durante o inmediatamente después de la infusión de irinotecan.

Trastornos respiratorios, torácicas y mediastinales

La enfermedad pulmonar intersticial, que se presenta en forma de infiltrados pulmonares, es poco común durante el tratamiento con irinotecan.

Se han informado efectos precoces, tales como disnea (ver PRECAUCIONES). También se ha reportado la ocurrencia de hipo.

Análisis de laboratorio

Se han informado raros casos de hiponatremia, generalmente relacionados con la diarrea y los vómitos. Raramente se han informado elevaciones de los niveles séricos de transaminasas (AST y ALT) sin metástasis hepática progresiva.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los ensayos de fase 1 en Estados Unidos se administraron dosis únicas de hasta 345 mg/m² de irinotecan a pacientes con distintos tipos de cáncer. Dosis únicas de hasta 750 mg/m² de irinotecan se administraron en ensayos no efectuados en Estados Unidos. Las reacciones adversas manifestadas en estos pacientes fueron similares a las informadas con la dosis y régimen recomendados.

No se conoce antídoto para la sobredosis de CAMPTOSAR. Se procurará un máximo de cuidados para evitar deshidratación por diarrea y tratar cualquier complicación infecciosa.

Se observó letalidad a dosis de irinotecan inyectable de 111 mg/kg en ratones y de 73 mg/kg en ratas (aproximadamente es 2,6 y 3,4 veces, respectivamente la dosis recomendada en humanos de 125 mg/m²).

El deceso fue precedido por cianosis, temblores, afecciones respiratorias y convulsiones.

Se han informado casos de sobredosis con dosis hasta aproximadamente dos veces la dosis terapéutica recomendada, los cuales pueden ser fatales. Las reacciones adversas más significativas que se han informado son neutropenia y diarrea graves.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

SECRETARÍA DE SALUD
DIRECTORA TÉCNICA
REGISTRADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

100