



"2015 -- Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° **6080**

BUENOS AIRES, 28 JUL 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011903-14-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada IRINOGEN / IRINOTECAN CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, IRINOTECAN CLORHIDRATO 100 mg (20 mg/ml), aprobada por Certificado N° 48.500.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

MORA
R
/



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

DISPOSICIÓN N° 6080

Que a fojas 470 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada IRINOGEN / IRINOTECAN CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, IRINOTECAN CLORHIDRATO 100 mg (20 mg/ml), aprobada por Certificado N° 48.500 y Disposición N° 636/00, propiedad de la firma BIOPROFARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 382 a 385, 424 a 427 y 466 a 469, para los rótulos y de fojas 344 a 381, 386 a 423 y 428 a 465 para los prospectos.

ARTICULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 636/00 los rótulos autorizados por las fojas 382 a 385 y los prospectos autorizados por las fojas 344 a 381, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

*Mora
R.P.
7.*



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 6080

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.500 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011903-14-8

DISPOSICIÓN N° **6080**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Mora
Rf.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6080** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.500 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BIOPROFARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: IRINOGEN / IRINOTECAN CLORHIDRATO,
Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE,
IRINOTECAN CLORHIDRATO 100 mg (20 mg/ml).

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 636/00.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010105-99-6.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos.	Anexo de Disposición N° 636/00.	Prospectos de fs. 344 a 381, 386 a 423 y 428 a 465, corresponde desglosar de fs. 344 a 381. Rótulos de fs. 382 a 385, 424 a 427 y 466 a 469, corresponde desglosar de fs. 382 a 385.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

MOR
R.F.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma BIOPROFARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
48.500 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{28 JUL 2015}....., del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-011903-14-8

DISPOSICIÓN N° **6080**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

MOA
Rp
f.

28 JUL 2015

6080



PROYECTO DE ESTUCHE

Irinogen®
Irinotecan clorhidrato 100 mg (20 mg/ml)

Solución Inyectable
Uso intravenoso exclusivo

Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta bajo receta archivada
Contenido por unidad de venta: 1 frasco ampolla

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Irinotecan clorhidrato (como trihidrato)	100,0 mg
Sorbitol	225,0 mg
Ácido láctico	4,5 mg
Agua para inyectables c.s.p.	5,0 ml

Lote:

Vencimiento:

Consérvese a temperatura ambiente entre 15° y 30°C. Protéjase de la luz.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 48.500

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

MOM

6080



BIOPROFARMA S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com

Fecha última revisión: Julio 2014.

BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N.: 15.272

BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

MBA

6080



PROYECTO DE ESTUCHE

**Irinogen®
Irinotecan clorhidrato 100 mg (20 mg/ml)**

**Solución Inyectable
Uso intravenoso exclusivo**

Industria Argentina

**Condición de Expendio: Venta bajo receta archivada
Contenido por unidad de venta: 100 frascos ampolla. ENVASE
HOSPITALARIO.**

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Irinotecan clorhidrato (como trihidrato)	100,0 mg
Sorbitol	225,0 mg
Ácido láctico	4,5 mg
Agua para inyectables c.s.p.	5,0 ml

Lote:

Vencimiento:

Consérvese a temperatura ambiente entre 15° y 30°C. Protéjase de la luz.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Dirección Técnica: Pablo G. Contino – Farmacéutico.

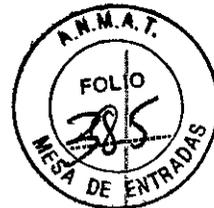
Elaborado en Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

MAA

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

BIOPROFARMA S.A.
Farrn. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

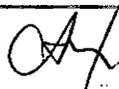


6080

Certificado N°: 48.500

BIOPROFARMA S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com

Fecha última revisión: Julio 2014.


BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

MCA

6080



PROYECTO DE PROSPECTO

IRINOGEN®
IRINOTECAN CLORHIDRATO 100 mg (20 mg/ml)

Solución Inyectable
Uso intravenoso exclusivo

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Irinotecan clorhidrato (como trihidrato)	100,0 mg
Sorbitol	225,0 mg
Ácido láctico	4,5 mg
Agua para inyectables c.s.p.	5,0 ml

PRECAUCIONES

IRINOGEN® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de agentes quimioterápicos. El apropiado manejo de las posibles complicaciones, sólo se puede lograr cuando existe un adecuado diagnóstico y existen los elementos necesarios para el tratamiento de las mismas. Irinotecan puede provocar diarreas precoces y tardías, producidas por diferentes mecanismos. La diarrea precoz que ocurre durante la aplicación de irinotecan o poco tiempo después, puede estar acompañada de síntomas colinérgicos como rinitis, aumento en la salivación, miosis, lacrimación, diaforesis, *flushing* e hiperperistaltismo intestinal que puede causar calambres abdominales. La diarrea temprana y otros síntomas colinérgicos pueden ser prevenidos o disminuidos con atropina. La diarrea tardía generalmente ocurre pasadas las 24 horas de la administración del irinotecan y puede comprometer la vida del paciente, habida cuenta que puede prolongarse llevando a la deshidratación, a una alteración del equilibrio hidroelectrolítico y sepsis. Este tipo de diarrea, debe ser tratada rápidamente con loperamida. Los pacientes con diarrea, deben ser monitoreados y tratados con fluidos y electrolitos. En caso de desarrollar íleo, fiebre o neutropenia severa, deberán recibir terapia antibiótica. De presentarse diarrea, la administración de IRINOGEN® debe ser interrumpida y la dosis subsiguiente debería disminuirse. Se han reportado episodios de mielosupresión severa.


 BIOPROFARMA S.A.
 Andrea V. Argomedo
 Farmacéutica
 M.N. 15.272

- 1 - IRINOGEN® - BIOPROFARMA S.A.


 BIOPROFARMA S.A.
 Farm. Pablo G. Contino
 Director Técnico
 M.N. 15527

MMA



080

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.
Código ATC: L01XX19

INDICACIONES

- IRINOGEN® está indicado para el tratamiento en primera línea en combinación con 5-Fluoruracilo (5-Fu) y leucovorina (LV), de pacientes con carcinoma metastático de colon o recto.
- IRINOGEN® también está indicado, en pacientes con carcinoma metastático de colon o recto, cuya enfermedad recurrió o progresó luego de una terapia inicial con 5-Fu.
- IRINOGEN®, en forma concurrente con cetuximab está indicado en el tratamiento del cáncer colorrectal (*KRAS wild type*), que expresa el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), en pacientes que no recibieron tratamiento previo para la enfermedad metastásica o en quienes progresaron luego de una terapia previa con irinotecan.
- IRINOGEN® en combinación con 5-Fu, ácido folínico y bevacizumab está indicado en el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastático de colon o recto.
- IRINOGEN® en combinación con capecitabina con o sin bevacizumab está indicado en la terapia en primera línea de pacientes con carcinoma colorrectal metastático.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

El irinotecan es un derivado de la camptotecina, quien interactúa específicamente con la enzima topoisomerasa I, produciendo la torsión de la cadena del ADN, induciendo de esta manera la ruptura irreversible de las cadenas simples. El irinotecan y su metabolito activo, el SN-38, se unen al complejo topoisomerasa I-ADN y previenen la reunión de este con las cadenas. Las actuales investigaciones sugieren que la citotoxicidad del irinotecan se debe al daño sobre la doble cadena del ADN, situación que se produce durante la síntesis de ADN, cuando las enzimas involucradas en la replicación interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa I, el ADN y el irinotecan o SN-38. Las células de los mamíferos no pueden reparar, en forma eficiente, estas rupturas en la doble cadena.

El irinotecan sirve como un precursor soluble en agua del metabolito lipofílico, SN-38. Este último se genera a partir del irinotecan por la acción de la carboxilesterasa, que provoca una ruptura del puente carbamato entre la molécula de camptotecina y la cadena dipiperidino. El metabolito SN-38 es, aproximadamente, 1000 veces más potente

CA

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

- 2 -IRINOGEN®-BIOPROFARMA S.A.

BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

MORA

que el irinotecan como inhibidor de la topoisomerasa I purificada, a partir de líneas celulares de humanos y roedores. Ambos, irinotecan y SN-38 existen en una forma activa, como lactona, y una forma inactiva, como anión hidroxilácido. Existe un equilibrio pH-dependiente entre ambas formas, de manera tal que un pH ácido favorece la formación de la lactona, mientras que los pH más básicos promueven la formación de la forma aniónica.

La administración de irinotecan da como resultado una actividad antitumoral, en tumores trasplantados en ratones y en xenografía de carcinomas humanos, de varios tipos histológicos.

Farmacocinética

Luego de la infusión intravenosa de irinotecan en humanos, la concentración plasmática disminuye de una manera exponencial, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 6 a 12 horas. La vida media de eliminación terminal del metabolito activo SN-38 es aproximadamente de 10 a 20 horas. La vida media de las lactonas (formas activas), tanto del irinotecan como del SN-38 fueron similares a aquellas de irinotecan y SN-38 total, ya que la lactona y la forma hidroxilácido están en equilibrio. Luego de la infusión de la dosis recomendada de irinotecan (50 a 350 mg/m²), el ABC de irinotecan aumenta en forma lineal con la dosis, mientras que el ABC del SN-38 aumenta en forma menos proporcional con la dosis. Las concentraciones máximas del metabolito activo SN-38 se alcanzan generalmente dentro de una hora luego de finalizada la infusión de 90 minutos con irinotecan.

En la siguiente tabla se pueden observar los parámetros farmacocinéticos del irinotecan y el SN-38 luego de una infusión de 90 minutos, con dosis entre 125 y 340 mg/m².

Parámetros farmacocinéticos de irinotecan y SN-38, en pacientes con tumores sólidos (X±SD)

Dosis (mg/ m ²)	Irinotecan					SN - 38		
	C _{max} (ng/ml)	ABC ₀₋₂₄ (ng.h/ml)	t _{1/2} (h)	V _z (l/m ²)	CL (l/h/m ²)	C _{max} (ng/ml)	ABC ₀₋₂₄ (ng.h/ml)	t _{1/2} (h)
125 (n = 64)	1660 ±797	10200 ±3270	5,8 ^a ±0,7	110 ±48,5	13,3 ±6,01	26,3 ±11,9	229 ±108	10,4 ^a ±3,1
340 (n = 6)	3.392 ±874	20.604 ±6,027	11,7 ^b ±1,0	234 ±69,6	13,9 ±4,0	56,0 ±28,2	474 ±245	21,0 ^b ±4,3

C_{max} - concentración plasmática máxima

ABC₀₋₂₄ - área bajo la curva (concentración - tiempo). 0 a 24 horas luego de la finalización de una infusión de 90 minutos.

t_{1/2} - vida media de eliminación terminal

CA

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

- 3 - IRINOGEN® - BIOPROFARMA S.A.

P. Contino

BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

6080



Vz - volumen de distribución de la fase final de eliminación

CL - Aclaramiento sistémico total

^a Muestras de plasma recolectadas 24 horas después de la finalización de la infusión de 90 minutos.

^b Muestras de plasma recolectadas 48 horas luego de la finalización de los 90 minutos de infusión. Habida cuenta del mayor periodo de recolección, estos valores proporcionan datos más exactos de la vida media de eliminación terminal del irinotecan y del SN-38.

El irinotecan presenta una moderada unión a proteínas plasmáticas (entre 30% y 68%), mientras que el SN-38 tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (aproximadamente el 95%). La principal proteína a la cual se unen ambos, es la albúmina.

Metabolismo y eliminación

La conversión del irinotecan a su metabolito activo, SN-38, está mediada por la acción enzimática de carboxilesterasas, ocurriendo principalmente en el hígado. El SN-38 es conjugado a su metabolito glucurónido por medio de la enzima UDP-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1). La actividad de la UGT1A1 está disminuida en individuos con polimorfismos genéticos que resultan en una disminución de la actividad enzimática, como ser el polimorfismo UGT1A1*28. Aproximadamente el 10% de la población de Norteamérica es homocigota para el alelo UGT1A1 *28 (también conocido como genotipo UGT1A1 7/7).

Los estudios *in vitro* indicaron que el irinotecan, el SN-38 y otros metabolitos (ácido carboxílico aminopentano), no inhiben al complejo citocromo P-450.

En un estudio prospectivo, donde el irinotecan fue administrado como agente único (350 mg/m²), cada tres semanas, los pacientes con el genotipo UGT1A1 7/7, tuvieron una mayor exposición al SN-38 con respecto a los pacientes con la variedad salvaje del alelo UGT1A1 (genotipo UGT1A1 6/6).

En ensayos citotóxicos *in vitro* el glucurónido de SN-38 tuvo entre 1/50 a 1/100 de la actividad del SN-38. No se conoce del todo la disposición del irinotecan en humanos. La excreción urinaria de irinotecan fue del 11 al 20%, la del SN-38 menor al 1% y la del glucurónido del SN-38 fue del 3%.

La excreción biliar y urinaria del irinotecan y sus metabolitos (SN-38 y el glucurónido de SN-38) en un periodo de 48 horas luego de la administración de irinotecan, en dos pacientes, varió entre el 25% (100 mg/m²) y el 50% (300 mg/m²).

Farmacocinética en poblaciones especiales

Geriátrica: Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos en 183 pacientes en forma prospectiva, administrando irinotecan en un esquema semanal con el fin de investigar el efecto de la edad sobre la

CA

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedeo
Farmacéutica
M.N. 15.272

- 4 - IRINOGEN® - BIOPROFARMA S.A.

BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo E. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

1500

6080



toxicidad del mismo. Los resultados de este ensayo indicaron que no hay diferencias significativas en la farmacocinética del irinotecan, el SN-38 y el glucurónido de SN-38 en pacientes menores de 65 años comparados con los pacientes con 65 años de edad o mayores. En otro estudio, con 162 pacientes, se observaron diferencias estadísticamente significativas, aunque en un pequeño número de pacientes (menos del 18%), en los parámetros farmacocinéticos del irinotecan en pacientes menores de 65 años comparados con pacientes con 65 años de edad o mayores. Aunque, la dosis normalizada del ABC_{0-24} para SN-38 en pacientes con 65 años de edad o más, fue un 11% mayor que en pacientes menores de 65 años, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se recomienda la modificación de dosis en pacientes geriátricos que reciban un esquema semanal de irinotecan.

Sexo: Los parámetros farmacocinéticos de irinotecan no parecen ser influenciados por el sexo.

Insuficiencia hepática: El aclaramiento de irinotecan está disminuido en pacientes con disfunción hepática, mientras que la exposición del metabolito activo, SN-38 se encuentra aumentado 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, el que se cuantifica con el aumento en la bilirrubina total y las transaminasas. Sin embargo, la tolerabilidad del irinotecan en pacientes con disfunción hepática (bilirrubina > de 2 mg/dl) no fue estudiada suficientemente, por lo que no pueden hacerse recomendaciones de dosis ante este tipo de situación.

Insuficiencia renal: No se evaluó la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del irinotecan. Aun así, se debe tener precaución en pacientes con deterioro de la función renal. No se recomienda el uso de irinotecan en pacientes en diálisis.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Todas las dosis de IRINOGEN® se deben administrar en forma de infusión intravenosa, durante 90 minutos.

Terapia de combinación

Régimen de dosis

- IRINOGEN® en combinación con 5-Fu y LV.
En todos los regímenes, primero se aplica la dosis de IRINOGEN®, seguidamente de LV y posteriormente 5-Fu.

CA

BIOPROFARMA S.A.
Andrés V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

- 5-IRINOGEN®-BIOPROFARMA S.A.

BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

MON

6080



Esquemas de combinación de dosis-agente y modificaciones de la dosis^a

Esquema 1 Ciclo de 6 semanas con bolo de 5-Fu/LV (el próximo ciclo comienza el día 43)	IRINOGEN® LV 5-Fu	125 mg/m ² IV en 90 minutos, día 1, 8, 15 y 22		
		20 mg/m ² IV en bolo, día 1, 8, 15 y 22		
	500 mg/m ² IV en bolo, día 1, 8, 15 y 22			
		Dosis de inicio y modificación de la dosis ^a (mg/m ²)		
		Dosis de inicio	Dosis - 1	Dosis - 2
IRINOGEN® LV 5 - Fu		125	100	75
		20	20	20
		500	400	300
Esquema 2 Ciclo de 6 semanas con 5-Fu/LV en infusión (próximo ciclo comienza el día 43)	IRINOGEN® LV 5-Fu (bolo) 5-Fu (infusión) ^b	180 mg / m ² IV en 90 minutos, día 1, 15 y 29		
		200 mg/m ² IV en 2 horas, día 1, 2, 15, 16, 29 y 30		
	400 mg/m ² IV en bolo; día 1, 2, 15, 16, 29 y 30			
		600 mg/m ² IV en 22 horas; día 1,2, 15, 16, 29 y 30		
		Dosis de inicio y modificación de la dosis (mg/m ²)		
		Dosis de inicio	Dosis - 1	Dosis - 2
IRINOGEN® LV 5-Fu (bolo) 5-Fu (infusión) ^b		180	150	120
		200	200	200
		400	320	240
		600	480	360

^a Pese a la disminución de la dosis a un nivel - 2 (20%) los pacientes pueden experimentar toxicidad. Si no presentan una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales puede continuar en forma indefinida, siempre que el paciente continúe experimentando algún beneficio clínico.

^b La infusión continua luego de la administración del bolo.

No se recomienda la administración en aquellos pacientes con un valor de bilirrubina > 2 mg/dl, ya que no existe suficiente información sobre la dosis en estos pacientes. Se recomienda que los pacientes reciban en forma previa medicación antiemética. Se debe considerar la administración de atropina en aquellos pacientes que experimenten síntomas colinérgicos.

- IRINOGEN® en combinación con Cetuximab

La dosis de cetuximab a administrar dependerá de la situación del paciente y el criterio médico. Normalmente, se usa la misma dosis de irinotecan que se administró en los últimos ciclos del régimen anterior que contenía irinotecan.

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

M0A

BIOPROFARMA S.A
Andree V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

- 6 -IRINOGEN®-BIOPROFARMA S.A.

BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

6080



- IRINOTECAN® en combinación con bevacizumab
La dosis de bevacizumab a administrar dependerá de la situación del paciente y el criterio médico. El bevacizumab se recomienda en combinación con el irinotecan (125 mg/m²) / bolo de 5-Fu (500 mg/m²) / LV (20 mg/m²), administrado una vez a la semana durante 4 semanas, cada 6 semanas.
- IRINOTECAN® en combinación con capecitabina
La dosis de capecitabina a administrar dependerá de la situación del paciente y el criterio médico. La capecitabina está recomendada en combinación con irinotecan en una dosis inicial de 1000 mg/m² por 2 semanas cada 3 semanas.

Modificación de la dosis

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para determinar la toxicidad antes de cada tratamiento.

La dosis de IRINOGEN® y 5-Fu deben ser modificadas de ser necesario para ajustar la dosis a la tolerancia del paciente.

Todas las modificaciones deben ser basadas en la peor toxicidad que precede al nuevo ciclo. Luego del primer tratamiento, los pacientes con diarrea activa deben volver a la situación previa a la terapia (motilidad intestinal), sin requerimiento de medicaciones antidiarreicas por lo menos durante las 24 horas previas a la próxima administración de quimioterapia.

Los nuevos ciclos de quimioterapia no deberán comenzar hasta que la toxicidad sea de grado 1 o menor, según criterios del Instituto Nacional de Cáncer (NCI). La terapia se puede retrasar de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de la toxicidad relacionada con el tratamiento. Si el paciente no se recupera, se debe considerar la discontinuación del tratamiento. De no presentarse episodios de toxicidad importantes, la terapia con ciclos adicionales de irinotecan/ 5-Fu /LV puede continuar en forma indefinida mientras que los pacientes sigan experimentando un beneficio clínico.

Recomendación de la modificación de dosis de Irinotecan / 5-Fu / LV en regímenes de combinación.

Los pacientes deben recuperar la función intestinal previa sin necesidad de tomar anti diarreicos por lo menos durante 24 horas antes de la próxima administración de quimioterapia. No debe aplicarse un nuevo ciclo de quimioterapia hasta que el recuento de granulocitos sea de por lo menos $\geq 1.500/mm^3$ y el recuento de plaquetas sea de $\geq 100.000/mm^3$ y la diarrea relacionada al tratamiento este completamente resuelta. La terapia debe retrasarse entre 1 a 2 semanas para permitir que se recuperen todas las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se recupera luego de dos semanas, se debe tomar en consideración la discontinuación de la terapia.

Toxicidad NCI Grado CTC ^a	Durante el ciclo de terapia	Al comenzar los subsiguientes ciclos de
---	-----------------------------	--

CA

- 7 - IRINOGEN® - BIOPROFARMA S.A.

[Signature]
BIOPROFARMA S.A.
 Farm. Pablo G. Contino
 Director Técnico
 M.N. 15527

MOM

BIOPROFARMA S.A.
 Andrea V. Argomedo
 Farmacéutica
 M.N. 15.272



6080

		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)	↓ un nivel la dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (500 a 999/mm ³)	Omitir la dosis hasta que se resuelva ≤ grado 2, y luego ↓ un nivel la dosis	↓ un nivel la dosis
4 (< 500/mm ³)	Omitir la dosis hasta que se resuelva ≤ grado 2, y luego ↓ dos niveles la dosis	↓ dos niveles la dosis
Neutropenia febril	Omitir la dosis hasta que se resuelva y luego ↓ dos niveles la dosis	
Otras toxicidades hematológicas	La modificación de la dosis para leucopenia y trombocitopenia durante el ciclo de quimioterapia y al inicio del próximo ciclo de tratamiento, se basa en los criterios de toxicidad del NCI y es la misma que se recomienda para la neutropenia	
Diarrea		
1 (2/3 deposiciones/día > pre tto ^c)	Retrasar la aplicación, hasta que se recupere la función basal, luego aplicar la misma dosis.	Mantener el nivel de dosis
2 (4/6 deposiciones/día > pre tto)	Omitir la dosis hasta que se recupere la función basal y luego ↓ un nivel la dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (7/9 deposiciones/día > pre tto)	Omitir la dosis hasta que se recupere la función basal y luego ↓ un nivel la dosis	↓ un nivel la dosis
4 (≥10 deposiciones/día > pre tto)	Omitir la dosis hasta que se recupere la función basal y luego ↓ dos niveles la dosis	↓ dos niveles la 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 ≤ grado 1, y luego ↓ un nivel la dosis	Mantener el nivel de dosis
3	Omitir la dosis hasta que se resuelva ≤ grado 2, y luego ↓ un nivel la dosis	↓ un nivel la dosis
4	Omitir la dosis hasta que se resuelva ≤ grado 2, y luego ↓ dos niveles la dosis	↓ dos niveles la dosis
	Ante mucositis/estomatitis disminuir sólo 5-Fu, no IRINOGEN®	Ante mucositis/estomatitis disminuir sólo 5-Fu, no IRINOGEN®

CH

- 8 -IRINOGEN®-BIOPROFARMA S.A.

BIOPROFARMA S.A.
 Farr. Pablo G. Contino
 Director Técnico
 M.N. 15527

BIOPROFARMA S.A.
 Andrea V. Argomedo
 Farmacéutica
 M.N. 15.272

107

6080



- a Criterios de toxicidad comunes del NCI (versión 1.0).
 b Relacionado con la dosis de inicio del ciclo anterior.
 c Previo al tratamiento.
 d Excluye: alopecia, anorexia y astenia.

Esquemas de dosis, como monoterapia.

IRINOGEN® debe administrarse por vía intravenosa en una infusión de 90 minutos, tanto para los esquemas de aplicación cada 3 semanas, como para los esquemas semanales. En la siguiente tabla figuran los regímenes de dosis.

Regímenes de monoterapia y modificaciones de la dosis

Esquema semanal ^a	125 mg/m ² IV durante 90 minutos, día 1, 8, 15, 22 con dos semanas de descanso		
	Dosis de inicio y modificaciones de la dosis ^c (mg/m ²)		
	Dosis de inicio	Dosis - 1	Dosis - 2
	125	100	75
Esquema cada tres semanas ^b	350 mg/m ² durante 90 minutos cada 3 semanas ^c		
	Dosis de inicio y modificaciones de la dosis (mg/m ²)		
	Dosis de inicio	Dosis - 1	Dosis - 2
	350	300	250

a Las dosis siguientes pueden ajustarse entre 150 mg/m² y 50 mg/m² con disminuciones de 25 a 50 mg/m², teniendo en cuenta la tolerancia del paciente.

b Las dosis siguientes pueden ajustarse hasta 200 mg/m² en disminuciones de 50 mg/m², teniendo en cuenta la tolerancia del paciente.

c De no producirse toxicidad intolerable, los ciclos adicionales de terapia podrán continuar en forma indefinida, mientras que el paciente experimente un beneficio clínico.

Se debe considerar una disminución en la dosis de IRINOGEN® en pacientes que presenten cualquiera de las siguientes condiciones: edad mayor o igual a 65 años, antecedentes de radioterapia en región pélvica / abdominal, *performance status* de 2 o aumento en los valores de bilirrubina. No hay recomendaciones de la dosis en pacientes con valores de bilirrubina > 2 mg/dl, habida cuenta que no hay suficiente información.

Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con agentes anti eméticos.

Se debe considerar la administración profiláctica o terapéutica de atropina en pacientes que experimenten síndrome colinérgico.

Modificación de la dosis

Modificación en los regímenes de monodroga

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para determinar la toxicidad, modificándose las dosis de IRINOGEN® según

CA

- 9 - IRINOGEN® - BIOPROFARMA S.A.

BIOPROFARMA S.A.
 Andrea V. Argomedo
 Farmacéutica
 M.N. 15.272

BIOPROFARMA S.A.
 Fami. Pablo G. Contino
 Director Técnico
 M.N. 15527

Mesa

6080



corresponda, de modo de adaptarlas a la tolerancia individual al tratamiento.

Todas las modificaciones deben basarse en la peor toxicidad precedente. El nuevo ciclo de tratamiento no debe empezar hasta que la toxicidad vuelva a un grado 1 o menor. La terapia puede ser retrasada entre 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de la toxicidad producida por el tratamiento. Si el paciente no se recupera, se debe considerar la discontinuación con la terapia. Si el paciente no desarrolla toxicidad intolerable, se debe considerar la aplicación de ciclos adicionales de irinotecan en forma indefinida, mientras que el paciente experimente beneficio clínico.

Modificaciones recomendadas de las dosis para los regímenes de monoterapia

No debe comenzarse un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento de granulocitos se recupere a valores $\geq 1500/\text{mm}^3$, el recuento de plaquetas sea $\geq 100.000/\text{mm}^3$, y la diarrea relacionada con la terapia este completamente resuelta. La terapia debería retrasarse entre 1 y 2 semanas para permitir la completa recuperación de las toxicidades relacionadas con la terapia. Si el paciente no se recupera luego de dos semanas, se debería considerar la discontinuación del tratamiento con IRINOGEN®.

Peor toxicidad Grados NCI ^b	Durante el ciclo de tratamiento	Al comienzo del próximo ciclo de tratamiento (luego de una adecuada recuperación), comparado con la dosis de comienzo del ciclo previo ^a	
		Semanal	Cada tres semanas
Sin toxicidad	Mantener el nivel de dosis	$\uparrow 25 \text{ mg/m}^2$ hasta una máxima dosis de 150 mg/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 $1499/\text{mm}^3$)	$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (500 a $999/\text{mm}^3$)	Omitir la dosis hasta la resolución a \leq grado 2, entonces $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
4 ($< 500/\text{mm}^3$)	Omitir la dosis hasta la resolución a \leq grado 2, entonces $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$


 BIOPROFARMA S.A.
 Andrea V. Argomedo
 Farmacéutica
 M.N. 15.272

- 10 -IRINOGEN®-BIOPROFARMA S.A.


 BIOPROFARMA S.A.
 Farm. Pablo G. Corino
 Director Técnico
 M.N. 15527

Mon



6080

Neutropenia febril	Omitir la dosis hasta la resolución, entonces ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Otras toxicidades hematológicas	La modificación de la dosis por leucopenia, trombocitopenia y anemia durante el ciclo de la terapia o antes del comienzo del subsiguiente ciclo de terapia se basa en los criterios de toxicidad del NCI y son las mismas recomendaciones que se toman en cuenta para la neutropenia.		
Diarrea			
1 (2/3 deposiciones/día > pre tto ^c)	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2 (4/6 deposiciones/día > pre tto)	↓ 25 mg/m ²	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (7/9 deposiciones/día > pre tto)	Omitir la dosis hasta la resolución a ≤ grado 2, entonces ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4 (≥10 deposiciones/día > pre tto)	Omitir la dosis hasta la resolución a ≤ grado 2, entonces ↓ 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 la dosis hasta la resolución hasta ≤ 2, entonces ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4	Omitir la dosis hasta la resolución hasta ≤ 2, entonces ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²

^a Todas las modificaciones de la dosis se basan en la peor toxicidad anterior.

^b Instituto Nacional del Cáncer. Criterios de toxicidad comunes.

^c Previo al tratamiento.

^d Excluidas alopecia, anorexia y astenia.

Dosis en pacientes con disminución de la actividad de la UGT1A1

Se debe considerar por lo menos la disminución de un nivel en aquellos pacientes que presenten el alelo UGT1A1*28 homocigota, cuando se administre irinotecan como monodroga o en esquemas de combinación. Sin embargo, no se conoce la disminución de la dosis precisa y las subsiguientes modificaciones en la dosis deben considerarse sobre la base de la tolerancia individual de cada paciente a la terapia.

Precauciones en la preparación y administración

Como ocurre con otras drogas oncológicas, se debe tener cuidado en el manejo y preparación de las soluciones para la infusión de IRINOGEN®.

Handwritten signature

- 11 -IRINOGEN®-BIOPROFARMA S.A.

Handwritten signature
BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

Mora

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

6080



Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de IRINOGEN® entra en contacto con la piel, se debe lavar inmediatamente el área con abundante agua y jabón. Si IRINOGEN® entra en contacto con las membranas mucosas, se debe lavar con abundante cantidad de agua.

Preparación de la solución para infusión

Se debe revisar el contenido del frasco para detectar la presencia de partículas y repetir esta observación cuando el producto se extraiga del frasco hacia la jeringa.

La solución inyectable de IRINOGEN® 20 mg/ml, se debe utilizar solo una vez y cualquier porción no utilizada debe descartarse.

La solución inyectable de IRINOGEN® debe ser diluida antes de la infusión, preferentemente en una solución de Dextrosa inyectable al 5 %, o en una solución al 0,9% de cloruro de sodio inyectable, para obtener una concentración final entre 0,12 a 2,8 mg/ml.

La solución es química y físicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente (15°C-30°C) y con luz fluorescente. Las soluciones diluidas en dextrosa 5%, almacenadas en condiciones de refrigeración (2°C a 8°C) y protegidas de la luz, son física y químicamente estables durante 48 horas. No se recomienda refrigerar soluciones preparadas en cloruro de sodio 0,9% inyectable debido a reportes esporádicos y de baja incidencia de aparición de partículas visibles. Se debe evitar que el IRINOGEN® y sus mezclas se congelen, ya que esto puede favorecer la precipitación de la droga. La dilución debe realizarse bajo estrictas condiciones de asepsia (por ejemplo, cámara de flujo laminar). Para preservar las mezclas de IRINOGEN® que fueron diluidas, de una posible contaminación bacteriana, se recomienda su utilización dentro de las 6 horas de preparadas cuando se conservan a temperatura ambiente.

No se deben agregar otras drogas a la infusión. Las drogas para administración parenteral deben ser inspeccionadas en forma visual para observar la presencia de partículas o decoloración, antes de su administración, siempre y cuando lo permita la solución y el recipiente.

CONTRAINDICACIONES

IRINOGEN® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o los excipientes de la formulación.

ADVERTENCIAS

Generales

Irinotecan no debe utilizarse en combinación con el esquema de la "Clínica Mayo" de 5-Fu/LV (administración durante 4 a 5 días consecutivos cada 4 semanas), ya que se reportó un aumento en la toxicidad, incluso muertes por toxicidad.

En pacientes que estaban siendo tratados con irinotecan/5-Fu/LV en ensayos clínicos, se observó una alta tasa de hospitalización, neutropenia febril, tromboembolismo, discontinuación luego del primer

AM

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

- 12 - IRINOGEN® - BIOPROFARMA S.A.

BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

6080



ciclo de tratamiento y muertes precoces, en pacientes con *performance status* de 2.

Diarrea:

El irinotecan puede inducir formas de diarrea temprana o tardía, que se producirían por diferentes mecanismos. La diarrea temprana que ocurre durante o poco tiempo después de la infusión de irinotecan, es de naturaleza colinérgica. Puede ser severa pero por lo general es pasajera. Puede estar acompañada de síntomas como rinitis, aumento de la salivación, miosis, lacrimación, diaforesis, *flushing* e hiperperistalsis intestinal que puede causar calambres abdominales. La diarrea precoz y otros síntomas colinérgicos pueden ser prevenidos o disminuidos con la administración de atropina.

La diarrea tardía ocurre generalmente luego de 24 horas de la última administración de irinotecan, y puede ocasionar un compromiso vital debido a que la diarrea es más prolongada y puede llevar a una deshidratación, desequilibrio de electrolitos o sepsis.

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 medicación previa con loperamida.

Los pacientes con diarrea deben ser cuidadosamente monitoreados, recibir líquidos y sustitución de electrolitos si se diagnostica deshidratación y deben recibir además antibióticos si presentan 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.

Luego del primer tratamiento, los ciclos posteriores deben ser retrasados hasta que el paciente recupere la función colónica previa al tratamiento y permanezca por lo menos 24 horas sin la necesidad de medicación antidiarreica. De ocurrir una diarrea tardía toxicidad grado 2, 3 o 4, las subsiguientes dosis de IRINOGEN® deben disminuir.

CA

BIOPROFARMA S.A. 13-IRINOGEN®-BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Centino
Director Técnico
M.N. 15527

MMA

6080



Neutropenia

Se han reportado muertes en pacientes con neutropenia severa tratados con irinotecan producidas por sepsis por lo cual no debe administrarse a pacientes con neutropenia grave. La neutropenia debe ser tratada rápidamente con soporte antibiótico. El tratamiento con IRINOGEN® debe ser temporariamente suspendido, si durante el ciclo de terapia el recuento de neutrófilos es $<1000/\text{mm}^3$ o si el paciente presenta neutropenia febril. Luego de la recuperación de los valores de neutrófilos por encima de $1000/\text{mm}^3$, los subsiguientes cursos de irinotecan, deberán ser disminuidos en su dosis, dependiendo del valor de neutropenia observado.

No es necesaria la administración rutinaria de factores estimulantes de colonias, pero queda a consideración del médico tratante la utilización de éstos factores, en pacientes con antecedentes de neutropenia significativa.

Pacientes con disminución de la actividad de UGT1A1

Los individuos homocigotas para el alelo UGT1A1*28 (genotipo UGT1A1 7/7) tienen un alto riesgo de neutropenia luego del inicio del tratamiento con irinotecan.

En un estudio de 66 pacientes que recibieron irinotecan, como único agente, ($350 \text{ mg}/\text{m}^2$ cada tres semanas), la incidencia de neutropenia grado 4 en pacientes homocigotas para el alelo UGT1A1*28 fue del 50%, y en pacientes heterocigotas para éste alelo, la incidencia fue del 12,5%. No se reportó neutropenia grado 4 en pacientes homocigotos con el alelo de tipo salvaje (genotipo UGT1A1 genotipo 6/6).

En un estudio prospectivo ($n=250$) donde se investigó el rol del polimorfismo del UGT1A1*28 en el desarrollo de la toxicidad en pacientes tratados con irinotecan ($180 \text{ mg}/\text{m}^2$) en combinación con 5-Fu (infusión) /LV, la incidencia de neutropenia grado 4 fue del 1,8% en pacientes homocigotos para el alelo de tipo salvaje. En otro estudio, en donde 109 pacientes fueron tratados con irinotecan ($100-125 \text{ mg}/\text{m}^2$) en combinación con un bolo de 5-Fu/LV, la incidencia de neutropenia grado 4 en pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28 fue del 18,2%, y en pacientes heterocigotos para este alelo, la incidencia fue del 11,1%. Se reportó una incidencia de neutropenia grado 4 en el 6,8% de los pacientes homocigotos para el alelo salvaje.

Cuando el irinotecan se administra con otros agentes o como agente único, se debe considerar una disminución de al menos un nivel en la dosis de irinotecan, en pacientes donde se conoce que son homocigotos para el alelo UGT1A1*28. Sin embargo, la reducción de la dosis precisa no se conoce y las subsiguientes modificaciones en las dosis deben considerarse basándose en la tolerancia individual del paciente al tratamiento.

CA

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomèdo
Farmacéutica
M.N. 15.272

- 14 -IRINOGEN®-BIOPROFARMA S.A.

BIOPROFARMA S.A.
Farrn. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

1000

6080



Hipersensibilidad

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

Colitis / Íleo

Se han comunicado episodios de colitis que se complicaron con ulceración, sangrado, íleo e infecciones. Los pacientes con íleo deben recibir rápidamente terapia antibiótica.

Deterioro renal / falla renal

Se reportaron episodios, infrecuentes, de deterioro de la función renal y falla renal. Generalmente estos episodios ocurrieron en pacientes con antecedentes de diarrea y/o vómitos severos.

Tromboembolismo

Se observaron eventos tromboembólicos en pacientes que fueron tratados con regímenes de quimioterapia que contenían irinotecan. No se determinó la causa específica de estos eventos.

Toxicidad pulmonar

Se reportaron episodios de enfermedad del intersticio pulmonar, incluso casos fatales, en pacientes que recibieron irinotecan, tanto en esquema de combinación como en monoterapia, en el tratamiento de cáncer colorrectal y otros tumores sólidos avanzados. En aquellos pacientes que presenten un evento agudo o progresivo, de síntomas respiratorios inexplicables, como disnea, tos y fiebre, se debe suspender la aplicación de agentes quimioterápicos, hasta el diagnóstico de la patología. De diagnosticarse una enfermedad del intersticio pulmonar, se debe discontinuar el tratamiento con irinotecan y otros agentes quimioterápicos e iniciar el tratamiento adecuado.

PRECAUCIONES

Generales

Cuidados en el sitio de inyección intravenosa

IRINOGEN® debe administrarse por infusión intravenosa. Se deben extremar los cuidados para evitar la extravasación y se debe monitorear el sitio de inyección para detectar posibles signos de inflamación. De ocurrir extravasación, se recomienda lavar el sitio con abundante agua estéril y aplicar hielo.

Premedicación con antieméticos:

Irinotecan es emetogénico. Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con antieméticos. En los estudios iniciales, con esquemas de aplicación semanal, la mayoría de los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona en forma concurrente con un bloqueante de la 5 - HT³ (por ejemplo ondansetrón o granisetron).

Los agentes antieméticos deben ser aplicados el día del tratamiento, por lo menos 30 minutos antes de la administración de IRINOGEN®.

- 15 -IRINOGEN®-BIOPROFARMA S.A.

MA
BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Contino
BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

6080



En ocasiones, se debe considerar, la aplicación de otras sustancias, por ejemplo proclorperazina, para los cursos subsiguientes.

Tratamiento de los síntomas colinérgicos

La administración profiláctica y terapéutica de 0,25 a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea debe ser considerada (a menos que este contraindicada) en pacientes con rinitis, aumento en la salivación, miosis, lacrimación, diaforesis, *flushing*, calambres abdominales o diarrea (que ocurre durante o poco tiempo después de la infusión con irinotecan). Se espera que estos síntomas ocurran en forma más frecuente con dosis mayores de irinotecan.

Efectos inmunosupresores / Aumento de la susceptibilidad a las infecciones

La administración de vacunas con organismos vivos o atenuados, en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos (incluso el irinotecan) puede resultar en infecciones serias o fatales. Se debe evitar la vacunación con vacunas con organismos vivos en pacientes que están en tratamiento con irinotecan. Las vacunas con microorganismos muertos o inactivados pueden ser administradas, sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede estar disminuida.

Pacientes con riesgo particular

Los pacientes con *performance status* de 2, que recibieron tratamiento con irinotecan/5-Fu/LV o 5-Fu/LV en ensayos clínicos, tuvieron altas tasas de hospitalización, neutropenia febril, tromboembolismo y discontinuación luego del primer ciclo. Deben ser estrechamente monitoreados, los pacientes con antecedentes de radioterapia pélvica o abdominal y ancianos con comorbilidades.

No se ha establecido el uso de IRINOGEN® en pacientes con disfunción hepática significativa. En ensayos clínicos, no se administró irinotecan, a pacientes con valores de bilirrubina sérica > 2,0 mg/dl, o transaminasas > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) sin evidencia de metástasis o transaminasas > 5 veces el LSN con metástasis hepáticas. En ensayos clínicos con esquemas de administración semanal, los pacientes que tuvieron un ligero aumento en los valores de bilirrubina (1,0 a 2,0 mg/dl) tuvieron una mayor probabilidad de padecer, durante el primer ciclo, neutropenia grado 3 o 4, con respecto a aquellos que tenían valores menores a 1,0 mg/dl (50% [19/38] vs. 18% [47/226]; $p < 0.001$). Los pacientes con deficiencia en la glucuronidación de la bilirrubina, síndrome de Gilbert, pueden tener un mayor riesgo de mielosupresión cuando reciben tratamiento con irinotecan.

El ketoconazol, algunos anticonvulsivante y la hierba de San Juan tienen interacciones medicamentosas conocidas con el tratamiento con irinotecan.

El irinotecan puede causar neutropenia, leucopenia y anemia, siendo cualquiera de estas severas y por lo tanto, no debe utilizarse en pacientes con falla severa de la médula ósea.

- 16 -IRINOGEN®-BIOPROFARMA S.A.

MAA

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


BIOPROFARMA S.A.-
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

6080



Los pacientes no deben ser tratados con IRINOGEN® hasta que se resuelva la obstrucción intestinal.

Análisis de laboratorio

Antes de iniciar una nueva dosis de IRINOGEN® se debe realizar un cuidadoso monitoreo de los glóbulos blancos con recuento diferencial, hemoglobina y recuento de plaquetas,.

Test para UGT1A1

Existe una prueba para determinar el estado del UGT1A1 de los pacientes. El test debe detectar los genotipos 6/6, 6/7 y 7/7 de la UGT1A1.

Interacciones medicamentosas

5 - fluorouracilo y leucovorina

En un estudio en fase 1, realizado sobre 26 pacientes con tumores sólidos que se trataron con irinotecan, 5-Fu y LV la disposición del irinotecan no se modificó en forma substancial cuando se administraron las drogas en forma concurrente.

Aunque la C_{max} y el ABC_{0-24} del SN-38, disminuyó (14% y 8%, respectivamente), cuando el irinotecan se administró primero, seguido de 5-Fu y LV, comparado con la administración de irinotecan como monodroga, la secuencia de administración es la que se utilizó en ensayos clínicos y es la recomendada en la práctica clínica. No se han realizado estudios, *in vitro* o *in vivo*, para evaluar la influencia del irinotecan sobre la disposición de 5-Fu y LV.

Anticonvulsivantes

La exposición de irinotecan y SN-38 disminuye en forma substancial en pacientes adultos y pediátricos, cuando reciben en forma concomitante inductores de la enzima CYP3A4 (por ejemplo: fenitoína, fenobarbital o carbamazepina). No está definida la dosis en este tipo de pacientes. También son inductores de la CYP3A4 la rifampicina y rifabutina. En aquellos pacientes que requieran terapia anticonvulsivante, se debe tomar en consideración la sustitución por anticomiciales que no induzcan al sistema enzimático por lo menos dos semanas antes del inicio de la terapia con irinotecan.

Dexametasona

No parece alterar los parámetros farmacocinéticos de irinotecan.

Hierba de San Juan

La hierba de San Juan es un inductor de la CYP3A4. La exposición al SN-38 está disminuida en los pacientes que reciben en forma concomitante la hierba de San Juan. Esta debe ser discontinuada por lo menos dos semanas antes del inicio de la terapia con irinotecan. La hierba de San Juan está contraindicada durante el tratamiento con irinotecan.

Ketoconazol

Esta droga es un fuerte inhibidor de la CYP3A4. Los pacientes que reciben en forma concomitante ambas drogas, tienen un riesgo de mayor exposición al irinotecan y al SN-38. Se debe discontinuar el

- 17 - IRINOGEN® - BIOPROFARMA S.A.

BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

M. 079

ketoconazol, por lo menos una semana antes del inicio de la terapia con irinotecan. El ketoconazol está contraindicado durante el tratamiento con irinotecan.

Agentes bloqueantes neuromusculares

No se puede descartar la interacción entre el irinotecan y estos agentes, dado que el irinotecan posee actividad anticolinesterasa, que puede prolongar el bloqueo neuromuscular del suxametonio y puede antagonizar el bloqueo neuromuscular de las drogas no despolarizantes.

Atazanavir (sulfato)

La coadministración del atazanavir (inhibidor de la CYP3A4 y UGT1A1) puede aumentar la exposición sistémica del SN-38.

Agentes antineoplásicos

Es posible que los efectos adversos de irinotecan, como mielosupresión y diarrea, puedan exacerbarse con la utilización de otros agentes antineoplásicos, que tienen similares efectos adversos.

Los pacientes con antecedentes de radioterapia en región pélvica / abdominal tienen un aumento en el riesgo de mielosupresión severa luego de la administración de irinotecan. No se recomienda la administración conjunta de radioterapia con irinotecan ya que esta combinación no esta suficientemente estudiada.

Dexametasona

Se reportó linfocitopenia en pacientes que recibieron irinotecan y es posible que la administración de dexametasona, como profilaxis antiemética, pueda aumentar la probabilidad de este efecto. Sin embargo, no se observaron infecciones oportunistas serias, como tampoco complicaciones específicamente relacionadas con la linfopenia.

Se comunicó hiperglucemia en pacientes que recibieron irinotecan. Usualmente, esta complicación se observó en pacientes con historia de diabetes mellitus o antecedentes de intolerancia a la glucosa, previo a la administración de irinotecan. También, es probable, que la administración de dexametasona en los esquemas de profilaxis antiemética, contribuya a la hiperglucemia en estos pacientes.

Proclorperazina

La incidencia de acatisia en los ensayos clínicos, con la aplicación de la droga en forma semanal, fue mayor cuando los pacientes recibieron en forma concurrente irinotecan más proclorperazina (8,5%, 4/47 pacientes) que cuando ambas drogas fueron administradas en forma separada (1,3%, 1/80 pacientes).

Sin embargo, el 8,5% de incidencia de acatisia, esta dentro del rango que se reportó cuando la proclorperazina se administró como premedicación con otras quimioterapias.

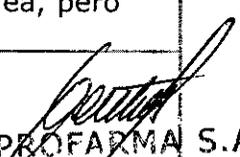
Laxantes

Es de esperar que el uso de laxantes durante el tratamiento con irinotecan pueda empeorar la incidencia o severidad de la diarrea, pero esto no ha sido estudiado.

MGA


 BIOPROFARMA S.A.
 Andrea V. Argomedo
 Farmacéutica
 M.N. 15.272

- 18 - IRINOGEN®-BIOPROFARMA S.A.


 BIOPROFARMA S.A.
 Farm. Pablo G. Contino --
 Director Técnico
 M.N. 15527

6080



Diuréticos

En vista del riesgo potencial de deshidratación secundaria seguida a vómitos y/o diarrea inducidos por el irinotecan, el médico tratante puede elegir si suspender los diuréticos durante el tratamiento con irinotecan, o restringir el uso mientras el paciente este con vómitos o diarrea.

Interacciones con los análisis de laboratorio

No se conocen interacciones entre el irinotecan y los resultados de los análisis de laboratorio.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones en la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogénesis a largo plazo. Sin embargo, se administraron dosis de irinotecan a las ratas dosis de 2 o 25 mg/kg en forma intravenosa, una vez por semana, durante 13 semanas (en estudios separados, la dosis de 25 mg/kg produjo una C_{max} y ABC de irinotecan cerca de 7,0 veces y 1,3 veces, los respectivos valores que la administración a pacientes con una dosis semanal de 125 mg/m²). Se permitió que los animales se recuperaran a la semana 91. Bajo esas condiciones, se observó una tendencia lineal, significativa, entre la dosis y la aparición de pólipos endometriales en el cuerno uterino y sarcomas del estroma. Ni el irinotecan ni el SN-38 fueron mutagénicos en el ensayos de Ames (*in vitro*). Irinotecan fue clastogénico, tanto *in vitro* (aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino) e *in vivo* (test del micronúcleo en ratones). No se observaron efectos adversos importantes sobre la fertilidad y la actividad reproductiva luego de la administración intravenosa de dosis superiores a 6 mg/kg/día en ratas y conejos. Sin embargo, se observó una atrofia de los órganos reproductivos de los machos luego de múltiples dosis de irinotecan en roedores - 20 mg/kg - (en estudios separados esta dosis produjo una C_{max} y ABC de cerca de 5 y 1 vez, respectivamente, los que corresponde a valores en humanos con un esquema de 125 mg/m² semanal) y en perros con una dosis de 0,4 mg/kg (es estudios separados produjo una C_{max} y ABC de irinotecan de 1/2 y 1/15 veces, respectivamente, los valores correspondientes a pacientes con una administración semanal de 125 mg/m²).

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: Categoría D

El irinotecan puede causar daño fetal cuando se lo administra a la mujer embarazada. Luego de la administración intravenosa, el ¹⁴C - irinotecan cruza la barrera placentaria en ratas. La dosis administrada fue de 10 mg/kg (que produce una C_{max} y un ABC de 3 y 0,5 veces, respectivamente, los valores correspondientes a una administración de 125 mg/m²). La administración de 6 mg/kg/día, intravenosa, a ratas (que producen una C_{max} y ABC, entre 2 a 0,2 veces respectivamente, los valores correspondientes a 125 mg/m²) y en conejos (cerca de un

- 19 - IRINOGEN®-BIOPROFARMA S.A.

CA
BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomédico
Farmacéutica
M.N. 15.272

[Signature]
BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

MON

6080



medio la dosis humana recomendada sobre la base de mg/m^2), durante el periodo de organogénesis, es embriotóxica, caracterizándose por el aumento de las pérdidas pos implante y la disminución del número de fetos vivos). Irinotecan fue teratogénico en ratas, con dosis mayores de $1,2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ (que produjo una C_{max} y ABC cercana a $2/3$ y $1/40$, respectivamente, los valores correspondientes a pacientes que recibieron una dosis de $125 \text{ mg}/\text{m}^2$). En conejos, una dosis de $6 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ (cerca de la mitad de la dosis recomendada en humanos, sobre la base de una dosis semanal expresada en mg/m^2). Los efectos teratogénicos fueron una variedad de anormalidades externas, viscerales y esqueléticas. Cuando el irinotecan fue administrado a ratas por el periodo de la organogénesis, con una dosis de $6 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$, provocó una disminución en la habilidad de aprender y una disminución del peso de las hembras al nacer. No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Si la droga se utiliza durante el embarazo o la mujer se embaraza mientras esta recibiendo la droga, se debe avisar a la paciente sobre el potencial riesgo para el feto. Se debe comunicar a la mujer que evite el embarazo mientras esté en tratamiento con IRINOGEN®.

Lactancia

Luego de la administración intravenosa de irinotecan radiomarcado, se pudo medir radioactividad en la leche de la rata, dentro de los cinco minutos posteriores a la aplicación y tuvo una concentración hasta 65 veces mayor que la concentración plasmática a las cuatro horas. Habida cuenta que muchas drogas se excretan por leche humana y por el potencial de reacciones adversas serias en lactantes, se debe recomendar la suspensión de la lactancia mientras la madre este recibiendo tratamiento con IRINOGEN®.

Pediatría

No se estableció la efectividad del irinotecan en pacientes pediátricos. Se evaluaron los resultados de dos estudios abiertos, de una sola rama. En un ensayo clínico se incluyeron 170 niños con tumores sólidos refractarios (fase II), con una dosis de irinotecan de $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ que fue infundido en 5 días consecutivos, cada tres semanas. Se reportó neutropenia grado 3 - 4 en 54 pacientes (31,8%), neutropenia febril en 15 pacientes (8,8%) y diarrea grado 3 - 4 en 35 pacientes (20,6%). Este perfil de toxicidad fue comparable al observado en adultos. En otro ensayo de investigación en fase II, 21 niños con antecedentes de rhabdomiosarcoma previamente tratados, recibieron $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ de irinotecan durante cinco días consecutivos, en la semana 0, 1, 3 y 4. Esta terapia fue seguida por un tratamiento multimodal. La fase de reclutamiento con irinotecan como monoterapia fue suspendida debido a la alta tasa (28,6%) de progresión de la enfermedad y muertes precoces (14%). El perfil de eventos adversos fue diferente al observado en adultos, siendo los más significativos los eventos

CAH
BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

- 20 -IRINOGEN®-BIOPROFARMA S.A.

Pablo G. Contino
BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

MGA

6080



adversos grado 3 o 4 como deshidratación que se informó en 6 pacientes (28,6%) asociada a hipocalcemia severa en 5 pacientes (23,8%) e hiponatremia en 3 pacientes (14,3%). Además, se reporto infección grado 3 - 4 en 5 pacientes (23,8%) (en todos los cursos de terapia e independientemente de la relación causal)

Los parámetros farmacocinéticos del irinotecan y SN-38 fueron determinados en 2 ensayos con tumores sólidos pediátricos con una dosis de 50 mg/m² (infusión de 60 minutos, n = 48) y 125 mg/m² (90 minutos de infusión, n = 6). El aclaramiento del irinotecan (media ± SD) fue de 17,3 ± 6,7 l/h/m² para la dosis de 50 mg/m² y de 16,2 ± 4,6 l/h/m² para la dosis de 125 mg/m², resultados comparables a los observados en los adultos. El ABC de SN-38 con la dosis normatizada fue comparable entre adultos y niños. Se observó una mínima acumulación de irinotecan y SN-38 en niños con regímenes de aplicación diaria (durante 5 días, cada 3 semanas o durante 5 días durante 2 semanas cada 3 semanas).

Geriatría

Los pacientes mayores de 65 años deben ser estrechamente monitoreados porque tienen un riesgo mayor de diarrea temprana y tardía. La dosis de inicio de IRINOGEN® en pacientes de 70 o más años (en esquemas de aplicación cada tres semanas) debe ser de 300 mg/m².

REACCIONES ADVERSAS

Terapia de combinación de primera línea

Se evaluaron un total de 955 pacientes con cáncer colorrectal que recibieron como terapia regimenes con irinotecan en combinación con 5-Fu/LV, 5-Fu/LV únicamente o irinotecan como monodroga. En dos estudios clínicos en fase III, 370 pacientes recibieron irinotecan en combinación con 5-Fu/LV, 362 pacientes recibieron 5-Fu/LV y 223 irinotecan. En uno de estos estudios, 49 pacientes (7,3%) fallecieron dentro de los 30 días de recibir el último esquema del tratamiento: 21 de estos (9,3%) recibieron la combinación de irinotecan/5-Fu/LV, 15 (6,8%) fueron tratados con 5-Fu/LV y 13 (5,8%) recibieron irinotecan. De estas muertes algunas se relacionaron potencialmente con el tratamiento: 2 (0,9%) pacientes que recibieron irinotecan/5-Fu/LV (2 neutropenia febril/sepsis), 3 (1,4%) 5-Fu/LV (1 neutropenia febril/sepsis, 1 sangrado en el sistema nervioso central durante un episodio de neutropenia, 1 desconocida) y 2 (0,9%) pacientes que recibieron irinotecan (2 neutropenias febriles). Las muertes por cualquier causa dentro de los 60 días de tratamiento se reportaron en 15 pacientes (6,7%) que recibieron irinotecan/5-Fu/LV, 16 (7,3%) pacientes que recibieron 5-Fu/LV y en 15 (6,7%) pacientes que fueron tratados con irinotecan. Fueron reportadas suspensiones por eventos adversos en 17 (7,6%) pacientes que recibieron irinotecan/5-Fu/LV, 14

CAF
BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

- 21 - IRINOGEN® - BIOPROFARMA S.A.

Contino
BIOPROFARMA S.A. ...
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

1022

(6,4%) pacientes tratados con 5-Fu/LV y 26 (11,7%) que recibieron irinotecan.

En otro ensayo clínico, 10 pacientes (3,5%) murieron dentro de los 30 días del último tratamiento del estudio. De estos, 6 (4,1%) recibieron irinotecan / 5-Fu/LV y 4 (2,8%) fueron tratados con 5-Fu/LV. Hubo una muerte relacionada con el tratamiento, que ocurrió en un paciente que recibió irinotecan/5-Fu/LV (0,7%, neutropenia/sepsis).

Fueron reportadas 3 (2,1%) de muertes por cualquier causa dentro de los 60 días de tratamiento en pacientes que recibieron irinotecan/5-Fu/LV y en 2 pacientes (1,4%) que recibieron 5-Fu/LV. Se comunicaron en 9 pacientes (6,2%) discontinuaciones por eventos adversos que fueron tratados con irinotecan/5-Fu/LV y 1 (0,7%) paciente que recibió 5-Fu/LV.

Los eventos adversos clínicos más significativos (en pacientes que recibieron esquemas a base de irinotecan) fueron: diarrea, náuseas, vómitos, neutropenia y alopecia. Los eventos adversos clínicos más significativos en pacientes que fueron tratados con 5-Fu/LV fueron: diarrea, neutropenia, neutropenia febril y mucositis. En uno de los estudios, la neutropenia grado 4, neutropenia febril (definida como fiebre grado 2 y neutropenia grado 4) y mucositis fueron comunicadas con menor frecuencia en esquemas de administración semanal irinotecan/5-Fu/LV que con los esquemas de administración mensual de 5-Fu/LV.

Porcentaje de pacientes (%) que experimentaron eventos adversos clínicamente relevantes en terapias de combinación. (Estudio 1)

Evento adverso	Irinotecan + 5-Fu/LV en bolo semanal x 4, cada 6 semanas. N = 225		5-Fu/ LV día x 5 cada 4 semanas N = 219		Irinotecan semanal x 4 cada 6 semanas N = 223	
	Grado 1 - 4	Grado 3 - 4	Grado 1 - 4	Grado 3 - 4	Grado 1 - 4	Grado 3 - 4
Gastrointestinal						
Diarrea tardía	84,9	22,7	69,4	13,2	83,0	31,0
Grado 3	--	15,1	--	5,9	----	18,4
Grado 4	--	7,6	--	7,3	----	12,6
Diarrea temprana	45,8	4,9	31,5	1,4	43,0	6,7
Nausea	79,1	15,6	67,6	8,2	81,6	16,1
Dolor abdominal	63,1	14,6	50,2	11,5	67,7	13,0
Vómitos	60,4	9,7	46,1	4,1	62,8	12,4
Anorexia	34,2	5,8	42,0	3,7	43,9	7,2
Constipación	41,3	3,1	31,5	1,8	32,3	0,4
Mucositis	32,4	2,2	76,3	16,9	29,6	2,2
Hematológico						
Neutropenia	96,9	53,8	98,6	66,7	96,4	31,4
Grado 3	--	29,8	--	23,7	--	19,3
Grado 4	--	24,0	--	42,5	--	12,1

6080



Leucopenia	96,9	37,8	98,6	23,3	96,4	21,5
Anemia	96,9	8,4	98,6	5,5	96,9	4,5
Neutropenia febril	--	7,1	--	14,6	--	5,8
Trombocitopenia	96,0	2,6	98,6	2,7	96,0	1,7
Infección neutropénica	--	1,8	--	0	--	2,2
Sistémico						
Astenia	70,2	19,5	64,4	11,9	69,1	13,9
Dolor	30,7	3,1	26,9	3,6	22,9	2,2
Fiebre	42,2	1,7	32,4	3,6	43,5	0,4
Infección	22,2	0	16,0	1,4	13,9	0,4
Metabólico y Nutricional						
Hiperbilirrubinemia	87,6	7,1	92,2	8,2	83,9	7,2
Dermatológica						
Dermatitis exfoliativa	0,9	0	3,2	0,5	0	0
Rash	19,1	0	26,5	0,9	14,3	0,4
Alopecia ^b	43,1	--	26,5	--	46,1	--
Respiratorio						
Disnea	27,6	6,3	16,0	0,5	22,0	2,2
Tos	26,7	1,3	18,3	0	20,2	0,4
Neumonía	6,2	2,7	1,4	1,0	3,6	--
Neurológico						
Vértigo	23,1	1,3	16,4	0	21,1	1,8
Somnolencia	12,4	1,8	4,6	1,8	9,4	1,3
Confusión	7,1	1,8	4,1	0	2,7	0
Cardiovascular						
Vasodilatación	9,3	0,9	5,0	0	9,0	0
Hipotensión	5,8	1,3	2,3	0,5	5,8	1,7
Eventos tromboembólicos ^c	9,3	--	11,4	--	5,4	--

Evaluada según los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer (CTC NCI versión 1.0)

^a pérdida completa del pelo = Grado 2

^bIncluye: angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, embolia en las extremidades inferiores, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia cardíaca, desórdenes vasculares periféricos, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, desórdenes vasculares.

Porcentaje de pacientes (%) que experimentaron eventos adversos clínicamente relevantes en terapias de combinación. (Estudio 2)

Evento adverso	Irinotecan + 5-Fu/LV en bolo en infusión día 1 y 2 cada 2 semanas. N = 145		5-Fu/LV infusional día 1 y 2 cada 2 semanas N = 143	
	Grado 1-4	Grado 3-4	Grado 1-4	Grado 3-4
Gastrointestinal				
Diarrea tardía	72,4	14,4	44,8	6,3
Grado 3	--	10,3	--	4,2
Grado 4	--	4,1	--	2,1
Síndrome colinérgico ^a	28,3	1,4	0,7	0

CAF

- 23 -IRINOGEN®-BIOPROFARMA S.A.

BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica

MGA

6080



Náusea	66,9	2,1	55,2	3,5
Dolor abdominal	17,2	2,1	16,8	0,7
Vómitos	44,8	3,5	32,2	2,8
Anorexia	35,2	2,1	18,9	0,7
Constipación	30,3	0,7	25,2	1,4
Mucositis	40,0	4,1	28,7	2,8
Hematológico				
Neutropenia	82,5	46,2	47,9	13,4
Grado 3	--	36,4	--	12,7
Grado 4	--	9,8	--	0,7
Leucopenia	81,3	17,4	42,0	3,5
Anemia	97,2	2,1	90,9	2,1
Neutropenia febril	--	3,4	--	0,7
Trombocitopenia	32,6	0	32,2	0
Infección neutropénica	--	2,1	--	0
Sistémico				
Astenia	57,9	9,0	48,3	4,2
Dolor	64,1	9,7	61,5	8,4
Fiebre	22,1	0,7	25,9	0,7
Infección	35,9	7,6	33,6	3,5
Metabólico & Nutricional				
Hiperbilirrubinemia	19,1	3,5	35,9	10,6
Dermatológica				
Síndrome mano / pie	10,3	0,7	12,6	0,7
Signos cutáneos	17,2	0,7	20,3	0
Alopecia ^b	56,6	--	16,8	--
Respiratorio				
Disnea	9,7	1,4	4,9	0
Cardiovascular				
Hipotensión	3,4	1,4	0,7	0
Eventos tromboembólicos ^c	11,7	--	5,6	--

Evaluada según los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer (CTC, NCI versión 1.0)

^a Incluye: rinitis, aumento en la salivación, miosis, lacrimación, diaforesis, *flushing*, calambres abdominales o diarrea (ocurre durante o poco tiempo después de la infusión de irinotecan).

^b pérdida completa del pelo = Grado 2.

^c Incluye: angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, embolia en las extremidades inferiores, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia cardíaca, desórdenes vasculares periféricos, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, desórdenes vasculares.

Terapia de segunda línea con agente único

Esquemas de aplicación semanal.

Se reportaron 3 ensayos clínicos donde se evaluó el esquema de aplicación semanal de irinotecan. En estos fueron incluidos 304 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, que recurrieron o progresaron luego de una terapia basada en 5-Fu. De estos, 17

CAH
 BIOPROFARMA S.A.
 Andrea V. Argómedo
 Farmacéutica
 M.N. 15.272

- 24 -IRINOGEN@-BIOPROFARMA S.A.

Pablo G. Contino
 BIOPROFARMA S.A.
 Farm. Pablo G. Contino
 Director Técnico
 M.N. 15527

MBA

pacientes murieron dentro de los 30 días de la administración de irinotecan y, en 5 casos (1,6%, 5/304), estas muertes pueden estar relacionadas con los efectos de la droga. Estos pacientes experimentaron una gran cantidad de eventos adversos que están relacionados con el irinotecan. Uno de estos pacientes murió de sepsis con neutropenia, pero sin fiebre. Se reportaron episodios de neutropenia febril en 9 pacientes (3,0%), pero estos se recuperaron con cuidados de soporte.

149 pacientes (39,1%) de los 304 pacientes fueron hospitalizados, en un total de 156 veces por eventos adversos. De estos 81 casos (26,6%) fueron internados por eventos que fueron relacionados a la administración de irinotecan. Las principales razones por las hospitalizaciones relacionadas con el irinotecan fueron diarrea, con o sin náuseas/vómitos (18,4%); neutropenia/leucopenia con o sin diarrea y/o fiebre (8,2%) y náuseas y/o vómitos (4,9%).

Se realizaron ajustes en la dosis de irinotecan durante los ciclos de terapia o en los ciclos subsecuentes, basándose en la tolerancia individual de los pacientes. La primera dosis de por los menos un curso de irinotecan fue disminuida en el 67% de los pacientes, que iniciaron el tratamiento con 125 mg/m². La disminución de la dosis durante el ciclo fue reportada en un 32% de los ciclos iniciados con dosis de 125 mg/m². Las causas más comunes de disminución de la dosis fueron: diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. 13 pacientes (4,3%) discontinuaron el tratamiento con irinotecan por los eventos adversos.

Eventos adversos que se reportaron con una frecuencia > 10% de pacientes previamente tratados con cáncer de colon o recto metastásicos^a.

Evento adverso	% de los pacientes que lo reportaron	
	NCI Grados 1 - 4	NCI Grados 3 y 4
Gastrointestinal		
Diarrea tardía ^b	88	31
7/9 deposiciones/día	--	(16)
(grado 3)	--	(14)
≥ 10 deposiciones/día	86	17
(grado 4)	67	12
Nausea	55	6
Vómitos	51	8
Anorexia	30	2
Diarrea (temprano) ^c	12	0
Constipación	12	1
Flatulencia	10	0
Estomatitis		
Dispepsia		
Hematológico		
Leucopenia	63	28

6080



Anemia	60	7
Neutropenia	54	26
500 a < 1000/mm ³	--	(15)
(grado 3)	--	(12)
< 500/mm ³ (grado 4)		
Sistémico		
Astenia	76	12
Dolor / calambres abdominales	57	16
Fiebre	45	1
Dolor	24	2
Cefalea	17	1
Dolor de espalda	14	2
Escalofríos	14	0
Infecciones menores ^d	14	0
Edema	10	1
Aumento del perímetro abdominal	10	0
Metabólico & Nutricional		
Disminución de peso	30	1
Deshidratación	15	4
Aumento de la fosfatasa alcalina	13	4
Aumento SGOT	10	1
Dermatológica		
Alopecia	60	ND ^e
Sudoración	16	0
Rash	13	1
Respiratorio		
Disnea	22	4
Aumento en la tos	17	0
Rinitis	16	0
Neurológico		
Insomnio	19	0
Vértigo	15	0
Cardiovascular		
Vasodilatación (<i>flushing</i>)	11	0

^a Severidad de los eventos adversos según NCI CTC.

^b Ocurren > 24 horas luego de la administración de irinotecan

^c Ocurren ≤24 horas luego de la administración de irinotecan

^d Infecciones de tracto aéreo superior (fundamentalmente)

^e No aplicable, pérdida capilar total = NCI grado 2

Esquemas de aplicación cada tres semanas

Un total de 535 pacientes con cáncer colorrectal metastásico (cuya enfermedad recurrió o progresó luego de una terapia anterior con esquemas que contenían 5-Fu) fueron incluidos en dos ensayos clínicos en fase III, en los cuales 316 recibieron irinotecan, 129 5-Fu y 90 cuidados de soporte. 11 (3,5%) pacientes que recibieron irinotecan murieron dentro de los 30 días de tratamiento. En tres casos (1%,

CAF
 BIOPROFARMA S.A.
 Andrea V. Argomedo
 Farmacéutica
 M.N. 15.272

- 26 -IRINOGEN®-BIOPROFARMA S.A.

Pablo G. Contino
 BIOPROFARMA S.A.
 Farm. Pablo G. Contino
 Director Técnico
 M.N. 15527

MOA

6080



3/316), las muertes fueron potencialmente relacionadas con la terapia con irinotecan y fueron atribuidas a infecciones con neutropenia, diarrea grado 4 y astenia, respectivamente. Un paciente (0,8%, 1/129) tratado con 5-Fu murió dentro de los 30 días de la terapia, y su óbito fue atribuido a una diarrea grado 4.

El porcentaje de pacientes que fue hospitalizado por eventos adversos serios (relacionados o no con el tratamiento) ocurrió en un 60% (188/316) de los pacientes que recibieron irinotecan, 63% (57/90) de los pacientes que fueron tratados con cuidados de soporte y en un 39% (50/129) de los que fueron tratados con 5-Fu. 8% de los pacientes tratados con irinotecan y 7% de los tratados con 5-Fu discontinuaron el tratamiento por los eventos adversos.

De los 316 pacientes tratados con irinotecan, los eventos adversos más significativos (grados 1 - 4), fueron: diarrea (84%), alopecia (72%), náuseas (70%), vómitos (62%), síntomas colinérgicos (47%), y neutropenia (30%).

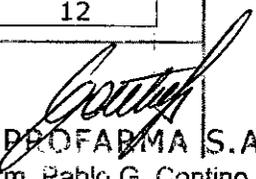
Porcentaje de pacientes que experimentaron eventos adversos grado 3 y 4 en estudios comparativos con irinotecan cada tres semanas.

Evento adverso	Irinotecan N = 189	BSC ^a N = 90	Irinotecan N = 127	5-Fu N = 129
Gastrointestinal				
Diarrea	22	6	22	11
Vómitos	14	8	14	5
Nausea	14	3	11	4
Dolor abdominal	14	16	9	8
Constipación	10	8	8	6
Anorexia	5	7	6	4
Mucositis	2	1	2	5
Hematológico				
Leucopenia /	22	0	14	2
Neutropenia	7	6	6	3
Anemia	5	3	1	3
Hemorragia	1	0	4	2
Trombocitopenia				
Infección	8	3	1	4
Sin neutropenia grado	1	0	2	0
3/4				
Con neutropenia grado	2	1	2	0
3/4	2	0	4	2
Fiebre				
Sin neutropenia grado				
3/4				
Con neutropenia grado				
3/4				
Sistémico				
Dolor	19	22	17	13
Astenia	15	19	13	12

MGA


 BIOPROFARMA S.A.
 Andrea V. Argomedo
 Farmacéutica
 M.N. 15.272

- 27 - IRINOGEN®-BIOPROFARMA S.A.


 BIOPROFARMA S.A.
 Farm. Pablo G. Contino
 Director Técnico
 M.N. 15527

6080



Metabólico y Nutricional	9	7	9	6
Hepático ^b				
Dermatológica				
Síndrome mano / pie	0	0	0	5
Signos cutáneos ^c	2	0	1	3
Respiratorio ^d	10	8	5	7
Neurológico ^e	12	13	9	4
Cardiovascular ^f	9	3	4	2
Otros ^g	32	28	12	14

^a BSC = mejores cuidados de soporte (*best supportive care*)

^b Hepático: incluye eventos como ascitis e ictericia

^c Signos cutáneos incluyen eventos como rash

^d Respiratorio incluye eventos como disnea y tos

^e Neurológicos: incluye eventos como somnolencia

^f Cardiovascular: incluye eventos como disrritmias, isquemia y disfunción cardíaca mecánica.

^g Incluye otros eventos como injuria accidental, hepatomegalia, síncope, vértigo y pérdida de peso.

Resumen de eventos adversos

Gastrointestinal: náuseas, vómitos y diarrea son los eventos adversos comunes luego del tratamiento con irinotecan y estos pueden ser severos. Cuando se presentan náuseas y vómitos usualmente ocurren durante o poco tiempo después de la infusión de irinotecan. Se observó un aumento en la incidencia de la diarrea tardía en dos estudios clínicos, en uno se utilizó el esquema cada tres semanas y en el otro el esquema semanal. En el primero de estos, el tiempo medio de comienzo de la diarrea tardía fue de 5 días luego de la infusión de irinotecan. En los ensayos clínicos donde se evaluó la infusión semanal, el tiempo medio de comienzo de la diarrea fue de 11 días luego de la infusión de irinotecan. En aquellos pacientes que recibieron el esquema semanal de 125 mg/m², la duración media de cualquier grado de diarrea fue de 3 días. Mientras que los pacientes que tuvieron diarrea grado 3 o 4, con la misma dosis, la duración media de la diarrea fue de 7 días. La frecuencia de grado 3 o 4 de diarrea tardía fue mayor en pacientes que iniciaron el tratamiento con una dosis de 125 mg/m² comparados con los pacientes que recibieron una dosis de inicio de 100 mg/m² (34% [65/193] vs. 23% [24/102]; p=0,08). Cuando se analizó la edad, la frecuencia de diarrea tardía grado 3 y 4, fue significativamente mayor en los pacientes de ≥ 65 años con respecto a los pacientes < 65 años (40% [53/133] vs. 23% [40/171]; p=0.002). En otro ensayo clínico con 183 pacientes, que fueron tratados con un esquema semanal, la frecuencia de diarrea tardía grado 3 o 4 en pacientes ≥ 65 años fue de 28,6% [26/91] y en pacientes de < 65 años de edad fue de 23,9% [22/92].

En un ensayo clínico donde se administró la dosis semanal, la frecuencia de diarrea tardía grado 3 y 4 fue significativamente mayor en hombres que en mujeres (43% [25/58] vs. 16% [5/32]; p=0,01),

AV
 BIOPROFARMA S.A.
 Andrea V. Argomedo,
 Farmacéutica
 M.N. 15.272

- 28 - IRINOGEN® - BIOPROFARMA S.A.

Contino
 BIOPROFARMA S.A.
 Farm. Pablo G. Contino
 Director Técnico
 M.N. 15527

M.M.

6080



pero en otros dos estudios clínicos, no se observaron diferencias en la frecuencia de diarrea grado 3 y 4 entre ambos sexos con el esquema de aplicación semanal. Se reportó, en algunas ocasiones, ulceraciones colónicas a veces con episodios de sangrado, luego de la administración de irinotecan.

Hematología: irinotecan puede causar, en forma frecuente, neutropenia, leucopenia (incluso linfocitopenia) y anemia. Son infrecuentes los episodios de trombocitopenia. Cuando se evaluaron los esquemas de aplicación semanal, la frecuencia de neutropenia grado 3 y 4 fue significativamente mayor en pacientes que recibieron previamente radioterapia en región de la pelvis y abdomen, con respecto a aquellos que no la recibieron (48% [13/27] vs. 24% [67/277]; $p=0,04$). Del análisis de los mismos estudios, los pacientes con valores basales de bilirrubina de 1,0 mg/dl o mayores, tuvieron una mayor probabilidad de experimentar en el primer ciclo neutropenia grado 3 o 4, con referencia a aquellos con valores de bilirrubina menores de 1,0 mg/dl (50% [19/38] vs. 18% [47/266]; $p<0,001$). No hubo diferencias significativas en la frecuencia de neutropenia grado 3 y 4 por edad o sexo. En los estudios clínicos que evaluaron los esquemas de dosis semanal, la neutropenia febril (neutropenia grado 4 y fiebre grado 2 o mas, en forma concurrente) fue del 3% de todos los pacientes; 6% de los pacientes recibieron G - CSF para la terapia de la neutropenia. Se comunicó anemia grado 3 o 4 en el 7% de los pacientes que recibieron el tratamiento en forma semanal. En estos ensayos, recibieron transfusiones de sangre, el 10% de los pacientes.

Sistémicos: los eventos más comunes de este tipo fueron: astenia, fiebre y dolor abdominal.

Síntomas colinérgicos: los pacientes pueden presentar síntomas colinérgicos, como rinitis, aumento en la salivación, miosis, lacrimación, diaforesis, *flushing* e hiperperistalsis intestinal que puede causar calambres abdominales y diarrea temprana. De presentarse estos síntomas, se manifiestan durante y poco tiempo después de la infusión de la droga. Se cree que este fenómeno esta relacionado con la actividad anticolinesterasa del irinotecan (compuesto principal) y se espera que ocurra mas frecuentemente con dosis mayores de irinotecan.

Hepático: se observaron, con esquemas de aplicación semanal, anomalidades en las enzimas hepáticas grado 3 o 4 en menos del 10% de los pacientes. Estos eventos ocurren típicamente en pacientes con metástasis hepáticas conocidas.

Dermatológico: Se reporto alopecia durante el tratamiento con irinotecan. También, se comunicó la aparición de *rashes*, pero, esto no fue motivo de discontinuación del tratamiento.

Respiratorio: son infrecuentes los eventos pulmonares severos. En los estudios clínicos donde se evaluó la dosis semanal, se reportó disnea grado 3 o 4 en el 4% de los pacientes. Cerca de la mitad de los pacientes con disnea tenían metástasis pulmonares, por lo que se

MSA

BIOPROFARMA S.A - 29 -IRINOGEN®-BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

6080



desconoce si la extensión de la enfermedad pulmonar y otras condiciones pulmonares preexistentes, pueden haber contribuido a exacerbar la disnea.

Se informó durante la terapia con irinotecan enfermedad pulmonar intersticial que se presentó como infiltrados pulmonares. Esta patología, puede ser fatal. Dentro de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de la enfermedad pulmonar intersticial se encuentran: enfermedad pulmonar preexistente, uso de drogas tóxicas a nivel pulmonar, terapia radiante y factores estimulantes de colonias.

Los pacientes con factores de riesgo deben ser estrechamente monitoreados para pesquisar síntomas respiratorios antes y durante la terapia con irinotecan. Neurológicos: se comunicaron episodios de insomnio y vértigo, pero estos no se consideran directamente relacionados con la administración de irinotecan. Los vértigos pueden ser expresión, en algunas situaciones, de hipotensión ortostática en pacientes con deshidratación.

Cardiovascular: se puede observar episodios de vasodilatación (*flushing*) durante la administración de irinotecan. También se comunico bradicardia, pero esta no requiere intervención. Estos efectos se han atribuido al síndrome colinérgico que se observa, en algunas ocasiones, durante o poco tiempo después de la infusión con irinotecan. Se informó eventos tromboembólicos en pacientes que recibieron irinotecan, pero no se determinó la causa específica de estos.

Otros ensayos clínicos:

Irinotecan fue estudiado en 1100 pacientes en Japón. Estos pacientes tuvieron una variedad de tumores sólidos, donde estuvieron incluidos los cánceres de colon y recto. Estos pacientes fueron tratados con varios esquemas de dosis. En general, la toxicidad observada fue similar a la reportada en los ensayos clínicos realizados en EE.UU. Existe una importante información de los ensayos japoneses en pacientes con ascitis o derrame pleural, quienes presentaron un aumento en el riesgo de neutropenia y diarrea. Se comunico en pacientes japoneses, un síndrome pulmonar potencialmente con compromiso vital, que consistió en disnea, fiebre y una patente reticulonodular en la radiografía de tórax. La contribución del irinotecan en estos eventos es difícil de asegurar ya que estos pacientes tenían tumores pulmonares y en alguno de ellos la preexistencia de enfermedad pulmonar no maligna. Sin embargo, como resultado de estas observaciones, los ensayos clínicos en EE.UU. enrolaron pocos pacientes con compromiso de la función pulmonar, ascitis significativa o derrame pleural.

Experiencia post-comercialización

Los siguientes eventos fueron identificados durante la fase de farmacovigilancia. Se observaron eventos miocárdicos isquémicos durante la terapia con irinotecan. Se reportaron casos infrecuentes de colitis ulcerativa e isquémica. Estos se pueden complicar con

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

- 30 - IRINOGEN®-BIOPROFARMA S.A. BIOPROFARMA S.A.

Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

M007

6080



ulceración, sangrado, íleo, obstrucción e infección, incluso tiflitis. Los pacientes que presentan un cuadro de íleo deben recibir tratamiento antibiótico rápidamente.

Se informaron casos de megacolon, perforación intestinal, pancreatitis sintomática y asintomática con elevación de las enzimas; reacciones de hipersensibilidad, en las que se incluyen anafilaxia severa o reacciones anafilactoideas.

Se reportaron episodios de hiponatremia la mayoría relacionadas con diarrea y vómitos.

Se advirtieron aumento en los niveles séricos de transaminasas (v. gr. ASAT y ALAT) en ausencia o progresión de metástasis hepáticas, aumento transitorio en la amilasa y ocasionalmente aumento transitorio en la lipasa.

Se observaron episodios de insuficiencia renal, incluso falla renal aguda, hipotensión o falla circulatoria, en pacientes que tuvieron episodios de deshidratación asociado con diarrea y/ o vómitos o sepsis. Se informaron episodios de contracción muscular o calambres y parestesias. Se comunicó hipo.

Se reportaron episodios de disartria transitoria en pacientes tratados con irinotecan, los que en algunos casos, fue atribuido a síndrome colinérgico, el que se observa durante o poco tiempo después de la infusión.

SOBREDOSIFICACIÓN

Durante ensayos en fase I, se administraron dosis únicas de 345 mg/m² de irinotecan a pacientes con diagnóstico de distintos tipos de cáncer. En otros ensayos esta dosis fue de 750 mg/m². Los eventos adversos reportados en estos pacientes fueron similares a aquellos que fueron reportados con las dosis y esquemas recomendados. Existen reportes de sobredosis con esquemas que fueron aproximadamente el doble de la dosis terapéutica que, en ocasiones, fue fatal. Las reacciones adversas más significativas fueron: neutropenia severa y diarrea severa. No se conoce un antídoto para la sobredosis con irinotecan. Se deben instituir los máximos cuidados de soporte para prevenir la deshidratación secundaria a la diarrea y para tratar las complicaciones infecciosas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4801-7767 / 4808-2655

CA
BIOPROFARMA S.A.
Andrés V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

- 31 -IRINOGEN@-BIOPROFARMA S.A.

Contino
BIOPROFARMA S.A.
Fam. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

Mesa



080

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 y 100 frascos ampolla de 5 ml para única dosis, siendo la última presentación para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente entre 15° y 30°C. Protéjase de la luz.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo la prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 48.500

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54 11) 4016 6222
www.bioprofarma.com

Fecha de última revisión: Julio 2014.

MAA

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

- 32 -IRINOGEN@-BIOPROFARMA S.A.


BIOPROFARMA S.A.
Fami. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

6080



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**IRINOGEN®
IRINOTECAN CLORHIDRATO 100 mg (20 mg/ml)**

**Solución Inyectable
Uso intravenoso exclusivo**

**Industria Argentina
Venta bajo receta archivada**

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

¿QUÉ ES IRINOGEN® (IRINOTECAN) Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

El irinotecan es un medicamento indicado para el cáncer que interfiere con el crecimiento y distribución de las células cancerosas en el cuerpo. El Irinotecan se usa para tratar el cáncer de colon y recto. Se usa generalmente con otras medicinas para el cáncer en quimioterapia de combinación.

Irinotecan puede también usarse para fines no mencionados en este prospecto.

Si usted tiene dudas sobre como ejerce su acción el irinotecan, o porque esta medicina fue prescrita para Ud., consulte con su médico.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

IRINOGEN® sólo debe ser prescripto por un médico con experiencia en tratamiento oncológicos. Siga las instrucciones de su médico cuidadosamente, aún si éstas difieren de la información general que contiene este prospecto.

Ud. no debe recibir este medicamento si:

- ✓ Es alérgico al irinotecan o a cualquier otro componente de éste medicamento. Si ésta situación aplica para Ud., comuníquese

CAF

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Contino
BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

MdA

6080



con su médico inmediatamente. Si Ud. piensa que es alérgico, pero no está seguro, pregúntele a su médico para obtener consejos.

- ✓ Durante el período de embarazo o lactancia.

Irinotecan puede causar diarrea severa, lo que puede ocurrir poco después de la aplicación o hasta 24 horas más tarde. Si la diarrea es continua usted puede deshidratarse, desarrollar una infección severa o un desequilibrio grave de electrolitos. Su médico puede recomendar que usted tenga una medicina para la diarrea como loperamida a su disposición mientras recibe irinotecan. Tome la medicina para la diarrea al primer síntoma de heces blandas o frecuentes. Hable con su médico si todavía tiene diarrea después de 24 horas tomando la medicina para la diarrea. No tome loperamida por más de dos días sin el consejo de su médico.

Evite estar en contacto con personas enfermas o con infecciones. Hable con su médico de inmediato si usted desarrolla síntomas de infección.

No reciba vacunas con microorganismos "vivos" mientras usa IRINOGEN®, y evite el contacto con gente que ha recibido recientemente una vacuna con microorganismos "vivos". Existe la posibilidad que se contagie el virus.

Para asegurarse que usted puede recibir IRINOGEN® de forma segura, dígame a su médico si usted tiene cualquiera de estas otras condiciones:

- ✓ Enfermedad del hígado o riñón;
- ✓ Diabetes;
- ✓ Asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), apnea al dormir, u otro trastorno de la respiración,
- ✓ Un trastorno intestinal u obstrucción;
- ✓ Síndrome de Gilbert;
- ✓ Intolerancia a la fructosa (irinotecan contiene sorbitol); o
- ✓ Si usted está recibiendo un tratamiento de radiación en su abdomen o área pélvica.

Embarazo, lactancia y fertilidad. No use IRINOGEN® si usted está embarazada. Le puede causar daño al bebé. Use un método efectivo de control de la natalidad, y dígame a su médico si usted queda embarazada durante el tratamiento. No se sabe si irinotecan pasa a la leche materna o si le puede hacer daño al bebé lactante. Usted no debe amamantar mientras está usando IRINOGEN®.

Chf

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedeo
Farmacéutica
M.N. 15:272

Pablo G. Contino
BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

MORA

6080



Uso de otros medicamentos

Deberá comunicarle a su médico, sobre otras medicinas que esté recibiendo, que haya consumido recientemente, o que podría llegar a tomar, incluso productos que se adquieran sin receta, vitaminas, y productos herbarios; especialmente:

- ✓ Atazanavir (medicación para el VIH / sida);
- ✓ Diuréticos (para eliminar líquidos);
- ✓ Ketoconazol (antimicótico);
- ✓ Rifabutina (antibiótico);
- ✓ Rifampicina (antibiótico);
- ✓ Hierba de San Juan;
- ✓ Medicamento para convulsiones como carbamazepina, fenobarbital, o fenitoina.

Esta lista no incluye todas las drogas y pueden existir otras que tengan interacciones con irinotecan. No comience a usar un medicamento nuevo sin primero avisarle a su médico.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Su médico decidirá cuál es el esquema de aplicación más apropiado para su situación clínica; generalmente como monodroga, es cada 3 semanas (con una dosis recomendada de 350 mg/m²) o en forma semanal, con una dosis de 125 mg/m². En los casos de terapia de combinación la dosis puede variar entre 125 y 180 mg/m², en forma semanal.

Su médico utilizará el dato de su altura y peso para calcular la dosis correcta para usted.

Un profesional de la salud habrá preparado la medicación que se le administrara.

IRINOGEN® es aplicado por vía intravenosa mediante infusión (goteo) durante 90 minutos. El intervalo de aplicación dependerá del criterio médico.

Antes de cada infusión le realizarán un análisis de sangre para evaluar su función renal y hepática y si tiene suficientes células sanguíneas para recibir IRINOGEN®; en base a esto, su médico puede decidir cambiar su dosis o retrasar el tratamiento dependiendo de su estado general.

De aviso si siente quemazón alrededor de la aguja en el momento de aplicación.

Si parte de la medicina entra en contacto con su piel, lavar de inmediato con agua y jabón.

CA

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15,272

Pablo G. Contino
BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

Mora

6080



No suspenda la medicación a menos que su médico se lo indique. Llame a su médico para instrucciones si usted olvida una cita médica para su inyección de IRINOGEN®.

EFFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, IRINOTECAN® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Busque atención médica de emergencia si nota alguno de estos síntomas de una reacción alérgica: ronchas; dificultad para respirar; hinchazón de la cara, labios, lengua, o garganta. Llame a su médico de inmediato si usted tiene un efecto secundario grave como:

- ✓ Silbido, sensación de que le falta aire al respirar;
- ✓ Dolor de pecho, tos seca;
- ✓ Piel pálida, sentir de desmayo, frecuencia cardiaca rápida, dificultad para concentrarse;
- ✓ Fiebre, escalofrío, dolor del cuerpo, síntomas de la gripe, llagas en su boca y garganta;
- ✓ Catarro, ojos llorosos, aumento del sudor, calambres estomacales, y enrojecimiento (calor, sensación de hormigueo, etc.);
- ✓ Heces fecales negras, con sangre, o alquitranadas;
- ✓ Náuseas o vómitos que le hace difícil beber bastante líquidos; quemazón, dolor, o hinchazón alrededor de la aguja intravenosa; repentino entumecimiento o debilidad, problemas con la visión, el habla, o el equilibrio;
- ✓ Hinchazón, ganancia de peso rápido;
- ✓ Sentir mucha sed o calor, no poder orinar, sudar fuertemente, sensación de desvanecimiento, o piel caliente o seca.

Efectos secundarios de menor gravedad pueden incluir:

- ✓ Mareos;
- ✓ Pérdida temporal del cabello;
- ✓ Pérdida del apetito, estreñimiento;
- ✓ Sarpullido leve;
- ✓ Enrojecimiento o descamación de la piel en manos y pies.

Esta lista no menciona todos los efectos secundarios y puede ser que ocurran otros. Llame a su médico para lo aconseje respecto a estos efectos secundarios.

RECORDATORIO

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

CA
BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Pablo G. Coitino
BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Coitino
Director Técnico
M.N. 15527

MSA

6080



PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

Este es un medicamento que se provee en frascos ampolla, en forma de solución inyectable para uso intravenoso. Contiene irinotecan y debe diluirse en forma previa a la aplicación.

La preparación de la solución debe realizarse en forma estéril.

Este medicamento debe ser administrado bajo la supervisión de médicos experimentados en la administración de sustancias oncológicas.

Este medicamento es para un solo uso. La solución no usada debe desecharse.

PRESENTACIÓN

IRINOGEN® se presenta en un envase conteniendo un frasco ampolla con solución inyectable en una dosis 100 mg de irinotecan.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente entre 15° y 30°C. Protéjase de la luz.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía mail a farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino – Farmacéutico.

Elaborado en Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Chp
BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Pablo G. Contino
BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

MGA

6080



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 48.500

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

BIOPROFARMA S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com

Fecha última revisión: Julio 2014.


BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


BIOPROFARMA S.A.
Farm. Pablo G. Contino
Director Técnico
M.N. 15527

M. 15.272