



*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 Nº **2 8 8 2**

BUENOS AIRES, **7 ABR 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010878-14-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IRINOTECAN IMA / IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 100 mg/5 ml, aprobada por Certificado Nº 48.989.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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



*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° **2882**

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 345 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, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada IRINOTECAN IMA / IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 100 mg/5 ml, aprobada por Certificado N° 48.989 y Disposición N° 4907/00, propiedad de la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 321 a 326, para los rótulos, de fojas 282 a 320, para los prospectos y de fojas 327 a 344, para la información para el paciente.



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

DISPOSICIÓN N°

2882

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4907/00 los rótulos autorizados por las fojas 321 y 324 y los prospectos autorizados por las fojas 282 a 294 y la información para el paciente autorizada por las fojas 327 a 332, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

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° 48.989 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 e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010878-14-6

DISPOSICIÓN N°

2882

Jfs


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



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° **2882** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.989 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: IRINOTECAN IMA / IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 100 mg/5 ml.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4907/00.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003777-00-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 4907/00.	Rótulos de fs. 321 a 326, corresponde desglosar fs. 321 y 324. Prospectos de fs. 282 a 320, corresponde desglosar de fs. 282 a 294. Información para el paciente de fs. 327 a 344, corresponde desglosar de fs. 327 a 332.

d ↓ Rp.



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

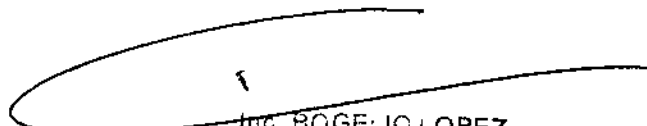
El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización N° 48.989 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **07 ABR 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-010878-14-6

DISPOSICIÓN N° **2882**

Jfs


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

Rp.
J d

2882

PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
IRINOTECAN IMA



IRINOTECAN IMA
IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 100 mg/5ml
Solución inyectable
Venta bajo receta archivada

17 ABR 2015

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:
Irinotecan clorhidrato trihidrato 100 mg
Excipientes: sorbitol, ácido láctico, agua para inyectables

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

QUÉ ES IRINOTECAN PARA QUÉ SE UTILIZA

Irinotecan pertenece al grupo de medicamentos denominados antineoplásicos (medicamentos para el tratamiento del cáncer).

Irinotecan se utiliza para el tratamiento del cáncer de colon o de recto avanzado:

- combinado con 5-fluorouracilo y ácido folínico en pacientes que no han recibido una quimioterapia anterior para la enfermedad avanzada.
- irinotecan solo, para pacientes en los que ha fracasado un tratamiento previo que contiene 5- fluorouracilo.

Combinado con cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de colon o recto metastásico que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada o después del fracaso de un tratamiento que haya incluido irinotecan.

Combinado con 5-fluorouracilo, ácido folínico y bevacizumab está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer metastásico de colon o recto.

Combinado con capecitabina con o sin bevacizumab está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer metastásico de colon o recto.

ANTES DE USAR IRINOTECAN

No use irinotecan

- si es alérgico (hipersensible) al principio activo (hidrocloruro de irinotecan trihidrato) o a cualquiera de los demás componentes de irinotecan.
 - si padece enfermedad inflamatoria intestinal crónica y/o obstrucción intestinal.
 - si está embarazada o se encuentra en periodo de lactancia.
 - si su nivel de bilirrubina está 3 veces por encima del límite superior del rango normal.
 - si la función de su médula ósea se encuentra muy disminuida.
 - si en el mejor de los casos puede realizar, aunque de forma limitada, sus cuidados personales y necesita estar en cama o sentado más de la mitad de las horas en que está despierto (pacientes con estado general de la OMS>2).
 - si está en tratamiento con la Hierba de San Juan (hipérico, planta medicinal).
- Si está bajo tratamiento combinado de irinotecan con cetuximab, bevacizumab o capecitabina, se recomienda consultar el prospecto de dichos medicamentos.

Tenga especial cuidado con irinotecan



-Si su estado de salud no le permite desempeñar ningún trabajo, aún siendo capaz de realizar todos sus cuidados personales y moverse más de la mitad de las horas en que está despierto (pacientes con estado general de la OMS=2) o si encuentra dificultad para seguir las recomendaciones del manejo de los efectos adversos. Necesitará un seguimiento especial debido a la gravedad y frecuencia de dichos efectos.

-Si presenta riesgo de una gran disminución del número de glóbulos blancos denominados neutrófilos (neutropenia grave) o requiere un seguimiento más estrecho. En estos casos, su médico puede considerar la administración del medicamento semanalmente.

-Debido a la diarrea que puede aparecer después de la administración. Tan pronto aparezca la primera deposición líquida, debe beber importantes cantidades de bebidas que contengan electrolitos y comenzar un tratamiento antidiarreico adecuado. Este tratamiento será recetado por su médico. Una vez fuera del hospital, debe obtener esta medicación para que pueda tratar la diarrea tan pronto como aparezca. Debe informar a su médico o al hospital donde se le haya suministrado irinotecan de la aparición de diarrea. Si ha recibido radioterapia abdominal o pélvica, su nivel basal de glóbulos blancos es elevado, su movilidad corporal es limitada (grado ≥ 2 en la clasificación del estado general de salud de la OMS) o es mujer, tiene más probabilidades de sufrir diarreas). Si ya ha sufrido una diarrea grave anteriormente, es probable que su médico le reduzca la dosis de irinotecan.

-Si la diarrea se acompaña de un número bajo de glóbulos blancos (neutrófilos) en sangre, se le administrará un antibiótico y el tratamiento para la diarrea. Será necesario acudir a un hospital para recibir un tratamiento adecuado cuando presente diarrea acompañada de fiebre, diarrea grave o dicha diarrea dure más de 48 horas tras iniciar el tratamiento con el medicamento antidiarreico (loperamida).

-Su médico podría realizarle análisis de sangre semanales. Si la disminución del número de glóbulos blancos va acompañada de fiebre, deberá acudir al hospital para recibir un tratamiento de urgencia. En estos casos su médico puede considerar una reducción de la dosis de irinotecan

-Si su función hepática está alterada, le harán análisis de sangre semanalmente, debido a un mayor riesgo de toxicidad.

-Por la posible aparición de náuseas y vómitos, ya que necesitará tratamiento con medicamentos para evitar los vómitos (antieméticos). Si presenta vómitos junto con diarrea tardía, necesitará ser hospitalizado.

-Si durante el tratamiento aparecen síntomas como sudoración, calambres en el abdomen, lagrimeo, contracción de la pupila y salivación (conocidos como síndrome colinérgico agudo, ver apartado Posibles efectos adversos). Si padece o ha padecido este síndrome se le administrará sulfato de atropina para tratarlo.

-En caso de tener problemas respiratorios, de padecer asma, utilizar fármacos que puedan afectar al sistema respiratorio (neumotóxicos), estar sometido a radioterapia o en tratamiento con fármacos denominados estimuladores de colonias. Su función respiratoria se revisará antes y durante el tratamiento (ver Posibles efectos adversos).

-Si es anciano, ya que sus funciones biológicas se encuentran disminuidas y puede ser necesario ajustar la dosis.

-Si padece problemas de riñón o éstos aparecen durante el tratamiento.

-Si está en tratamiento con medicamentos denominados inhibidores o inductores de la vía del citocromo P4503A (por ejemplo ketoconazol, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína).

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben usar métodos anticonceptivos para evitar el embarazo durante el tratamiento con irinotecan y por lo menos 3 meses después de finalizarlo.

Si está recibiendo irinotecan en combinación con cetuximab, bevacizumab o

2882



capecitabina se recomienda consultar el prospecto de dichos medicamentos.

Uso de otros medicamentos:

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Es especialmente importante que informe a su médico si utiliza alguno de los siguientes medicamentos:

- Suxametonio y otros bloqueantes neuromusculares (medicamentos utilizados durante operaciones quirúrgicas).
- Ketoconazol (medicamento para el tratamiento de infecciones por hongos).
- Carbamazepina, fenobarbital o fenitoína (medicamentos para el tratamiento de la epilepsia).
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (Ver no use irinotecan).

Si está siendo tratado también con bevacizumab (otro medicamento quimioterápico que puede ser añadido al esquema de tratamiento de irinotecán) su médico puede cambiar la dosis de irinotecan que está recibiendo si tiene diarrea grave, o una reducción importante del número de glóbulos blancos de la sangre.

Embarazo y Lactancia

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Si está embarazada o cree que pudiera estarlo, no debe usar irinotecan. No hay información sobre la utilización de irinotecan en la mujer embarazada, aunque sí se han observado alteraciones en el feto en animales de experimentación.

Si está en edad fértil, debe evitar el embarazo e informar inmediatamente a su médico en caso de que éste tuviera lugar (ver No use irinotecan).

Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento con irinotecan y al menos durante los tres meses siguientes a la finalización del tratamiento.

La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con irinotecan. No hay información sobre el paso de irinotecan a la leche materna en el ser humano, pero irinotecan sí se ha detectado en la leche de ratas en periodo de lactancia (ver No use irinotecan).

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, durante las 24 horas siguientes a la administración de irinotecan, puede tener sensación de mareo o alteraciones en la vista, siendo aconsejable no conducir vehículos ni manejar maquinaria si aparecen dichos síntomas.

Información importante sobre alguno de los componentes de irinotecan

Este medicamento contiene sorbitol. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de usar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1mmol) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

CÓMO USAR IRINOTECAN

Su médico establecerá la dosis y duración del tratamiento más adecuada, de acuerdo a su estado y a la respuesta al tratamiento.

Este medicamento se debe administrar sólo en adultos.

Si recibe irinotecan en combinación con otros medicamentos se recomienda consultar los prospectos correspondientes.

Durante el tratamiento, puede que su médico considere necesario ajustar su dosis debido a la aparición de efectos adversos y según su gravedad.

2



Pacientes con alteración de la función hepática

En los pacientes con un estado general de la OMS ≤ 2 (pacientes que pueden llegar a presentar restricciones en la realización de actividad física energética), la dosis inicial de irinotecan depende de los niveles de bilirrubina en sangre. Si tiene el nivel de bilirrubina y su tiempo de protrombina (sustancia que interviene en la coagulación) elevados, le realizarán recuentos sanguíneos completos con frecuencia, porque existe mayor riesgo de toxicidad en sangre. El médico realizará un ajuste de la dosis de irinotecan en función de los niveles que presente (ver No use irinotecan y Tenga especial cuidado con irinotecan).

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática tratados con irinotecan en combinación.

Pacientes con alteración de la función renal

En este caso su médico no le recomendará irinotecan, ya que no hay estudios en este tipo de pacientes (ver Tenga especial cuidado con irinotecan).

Ancianos

Debido a que las funciones biológicas suelen estar disminuidas, su médico le ajustará la dosis y será necesaria una vigilancia más intensa (ver Tenga especial cuidado con irinotecan).

Niños

No se recomienda su uso en niños ya que no se conoce la seguridad y eficacia de irinotecan en este grupo de pacientes.

Si usa más irinotecan del que debiera

Aunque no es probable, si recibiera más irinotecan del que debiera, podrían aparecer algunos de los efectos adversos conocidos del medicamento. Consulte inmediatamente a su médico, ya que debe ser ingresado en una unidad hospitalaria especializada. No se conoce ningún antídoto para la sobredosificación por irinotecan.

Se han comunicado casos de sobredosificación a dosis de hasta aproximadamente dos veces la dosis terapéutica recomendada. Las reacciones adversas más significativas fueron una disminución importante de glóbulos blancos denominados neutrófilos y diarrea grave. Deberán proporcionarse los máximos cuidados para prevenir la deshidratación debida a la diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa.

Si interrumpe el tratamiento con irinotecan

Su médico le indicará la duración del tratamiento con irinotecan.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, irinotecan puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Su médico le explicará los posibles efectos adversos y los riesgos y beneficios de su tratamiento. Algunos de los efectos adversos deben ser tratados inmediatamente.

Si recibe irinotecan en combinación con cetuximab bevacizumab o capecitabina, algunos de los efectos adversos que puede presentar pueden estar relacionados con dichas combinaciones, por lo tanto, debe leer el prospecto de cetuximab bevacizumab y/o capecitabina.

Las reacciones adversas descritas a continuación se refieren al tratamiento con irinotecan solo o en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico.

Infecciones e infestaciones

Se pueden producir casos de infección generalizada (sepsis) acompañados de una reducción de la capacidad de filtración de los riñones, una disminución de la tensión sanguínea (hipotensión) o un fallo cardiocirculatorio.



Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Durante el tratamiento con irinotecan, solo o combinado, puede desarrollar una disminución del número de glóbulos blancos de la sangre (neutropenia) que en algunos casos puede ser grave, y presentarse junto con fiebre, o infección (ver Tenga especial cuidado con irinotecan). También puede disminuir el número de glóbulos rojos en la sangre (anemia), así como la cantidad de plaquetas (trombocitopenia).

Trastornos del sistema inmunológico

Se pueden producir reacciones alérgicas leves y reacciones de tipo alérgico generalizadas.

Trastornos del sistema nervioso

Puede percibir alteraciones transitorias en su forma de hablar.

Trastornos cardiacos

Se puede desarrollar hipertensión durante o después de la administración de irinotecan.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Pueden aparecer infiltrados en el pulmón, como manifestación de una afectación pulmonar denominada enfermedad pulmonar intersticial. Al principio del tratamiento puede aparecer dificultad para respirar (disnea) (ver Tenga especial cuidado con irinotecan).

Trastornos gastrointestinales

Diarrea tardía: irinotecan puede producir diarrea que pudiera aparecer pasadas 24 horas de la administración y con frecuencia puede ser grave. Si presenta diarrea, contacte lo antes posible con su médico ya que es importante que reciba un tratamiento adecuado. Puede ser necesario acudir a un hospital cuando la diarrea esté acompañada de fiebre, vómitos, o cuando dicha diarrea dure más de 48 horas tras comenzar el tratamiento con el medicamento antidiarreico que su médico le haya recetado (ver Tenga especial cuidado con irinotecan).

Otro efecto adverso que puede aparecer es la inflamación del colon (colitis pseudomembranosa).

Náuseas y vómitos: si tiene náuseas y/o vómitos, contacte con su médico (ver Tenga especial cuidado con irinotecan).

Deshidratación: puede ocurrir deshidratación, con frecuencia asociada con las diarreas y/o los vómitos. En algunos casos ha dado lugar a una reducción de la capacidad de filtración de los riñones, una disminución de la tensión sanguínea (hipotensión) o un fallo cardiocirculatorio (ver Tenga especial cuidado con irinotecan).

Otros efectos gastrointestinales que pueden presentarse son: estreñimiento, obstrucción del intestino, paralización del intestino con dolor (íleo) o sangrado gastrointestinal, inflamación del colon (incluyendo inflamación del ciego, inflamación del colon por falta de flujo sanguíneo (colitis isquémica) e inflamación del colon con úlceras (colitis ulcerativa), perforación intestinal, pérdida de apetito (anorexia), dolor en el abdomen, inflamación de la mucosa del aparato digestivo (mucositis), inflamación del páncreas con o sin síntomas (pancreatitis).





Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

La pérdida del cabello es muy habitual. No obstante, se trata de un efecto reversible. Se pueden producir reacciones leves en la piel.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Al principio del tratamiento pueden aparecer contracciones o calambres musculares y sensación de hormigueo (parestesia).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Síndrome colinérgico agudo: si está en tratamiento con irinotecan solo o combinado, durante la administración o en las 24 horas siguientes, puede presentar un conjunto de síntomas como son diarrea

temprana, dolor en el abdomen, inflamación de la conjuntiva del ojo (conjuntivitis), inflamación de la mucosa de las fosas nasales (rinitis), bajada de la tensión sanguínea (hipotensión), dilatación de los vasos sanguíneos (vasodilatación), sudoración, escalofríos, malestar, mareo, alteraciones visuales, contracción de la pupila (miosis), lagrimeo y exceso de saliva (hipersalivación) (ver Tenga especial cuidado con irinotecan).

También puede presentar debilidad (astenia), fiebre (sin infección ni disminución importante de los glóbulos blancos) y reacciones leves en el lugar de la administración del medicamento.

Exploraciones complementarias

Puede producirse aumento de los niveles en sangre de algunas sustancias (transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, creatinina, amilasa, lipasa). Estos aumentos son transitorios y generalmente leves o moderados. Se puede presentar una disminución de los niveles de potasio y de sodio en la sangre, generalmente relacionada con la diarrea y los vómitos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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.

CONSERVACIÓN DE IRINOTECAN

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. Conservar entre 15°C y 30°C.

Conservar los viales en el embalaje original para protegerlos de la luz.

No utilice irinotecan después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

2882



**PROYECTO DE ESTUCHE
IRINOTECAN IMA**

IRINOTECAN IMA
IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 100 mg/5ml
Solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:
Irinotecan clorhidrato trihidrato 100 mg
Excipientes: sorbitol, ácido láctico, agua para inyectables

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservación: Entre 15°C y 30°C, protegido de la luz

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 50.097

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 48.989

Lote:
Venc:

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, cursive script.

2882



**PROYECTO DE ETIQUETA
IRINOTECAN IMA**

IRINOTECAN IMA
IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 100 mg/5ml
Solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:
Irinotecan clorhidrato trihidrato 100 mg
Excipientes: sorbitol, ácido láctico, agua para inyectables

Conservación: Entre 15°C y 30°C, protegido de la luz

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 48.989

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes

Lote:
Venc:

2882



PROYECTO DE PROSPECTO IRINOTECAN IMA

IRINOTECAN IMA
IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 100 mg/5ml
Solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:
Irinotecan clorhidrato trihidrato 100 mg
Excipientes: sorbitol, ácido láctico, agua para inyectables

INDICACIONES

Irinotecan está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal avanzado:

- en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico en pacientes sin una quimioterapia anterior para la enfermedad avanzada.
- en monoterapia para pacientes en los que ha fracasado un régimen de tratamiento establecido que contiene 5-fluorouracilo.

Irinotecan en combinación con cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) con KRAS no mutado (wild type) que no han recibido tratamiento previo para el cáncer metastásico o después del fracaso con un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecan.

Irinotecan en combinación con 5-fluorouracilo, ácido folínico y bevacizumab está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Irinotecan en combinación con capecitabina con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Sólo para adultos. La perfusión de irinotecan se debe realizar en una vena periférica o central.

En monoterapia (en pacientes previamente tratados):

La dosis recomendada es de 350 mg/m² de irinotecan administrados en perfusión intravenosa durante un período de 30 a 90 minutos, cada tres semanas.

En terapia combinada (en pacientes no tratados previamente):

La seguridad y eficacia de irinotecan en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico ha sido estudiada con la siguiente pauta de administración: irinotecan y 5-fluorouracilo/ácido folínico cada 2 semanas. La dosis recomendada de irinotecan es 180 mg/m², administrada en perfusión intravenosa cada 2 semanas durante un periodo de 30 a 90 minutos, seguido de perfusión con ácido folínico y 5- fluorouracilo.

Irinotecan en combinación con cetuximab: para la posología y forma de administración con

cetuximab, consultar la ficha técnica de este medicamento. Normalmente la dosis empleada de irinotecan es la misma que la administrada en ciclos previos. Irinotecan no debe ser administrado hasta una hora después de la finalización de la perfusión de cetuximab.

Irinotecan en combinación con bevacizumab: para la posología y forma de administración de bevacizumab, consultar la ficha técnica de este medicamento.

Ajuste de dosis

Irinotecan debe ser administrado después de una recuperación adecuada de todos los acontecimientos adversos de grado 0 ó 1 en la clasificación NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) y cuando la recuperación de la diarrea relacionada con el tratamiento sea completa.

Al comienzo de la siguiente perfusión, la dosis de irinotecan, y la de 5-fluorouracilo cuando proceda, debe reducirse de acuerdo con el acontecimiento adverso de peor grado observado en la perfusión previa. El tratamiento puede ser aplazado 1 ó 2 semanas para permitir la recuperación de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Debe aplicarse una reducción del 15 al 20% en la dosis de irinotecan y/o 5-fluorouracilo cuando proceda, en el caso de los siguientes acontecimientos adversos:

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

Consultar la ficha técnica de cetuximab para las recomendaciones a seguir en el ajuste de dosis de este medicamento cuando se administra en combinación con irinotecan.

Consultar la ficha técnica de bevacizumab para las recomendaciones a seguir en el ajuste de dosis de este medicamento cuando se administra en combinación con irinotecan/5-fluorouracilo/ácido folínico.

De acuerdo a la ficha técnica de capecitabina, para pacientes de 65 o más años tratados con irinotecan en combinación con capecitabina, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m² administrada dos veces al día. Consultar la ficha técnica de capecitabina para las recomendaciones a seguir en el ajuste de dosis de este medicamento cuando se administra en combinación.

Duración del tratamiento

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

En monoterapia:

En los pacientes con un estado general de la OMS ≤ 2 , la dosis inicial de irinotecan depende de los niveles de bilirrubina en sangre (hasta 3 veces el límite superior del rango normal, LSN). En los pacientes con hiperbilirrubinemia y tiempo de protrombina mayor del 50%, se reduce el aclaramiento de irinotecan y por tanto, aumenta el riesgo de hematotoxicidad. En consecuencia, en este grupo de pacientes deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente.

- En los pacientes con un nivel de bilirrubina hasta 1,5 veces el LSN, se recomienda una dosis de 350 mg/m² de irinotecan.

2832



- En los pacientes con un nivel de bilirrubina entre 1,5 y 3 veces el límite superior del rango normal (LSN), se recomienda una dosis de 200 mg/ m² de irinotecan.
- Los pacientes con un nivel de bilirrubina por encima de 3 veces el LSN, no deben ser tratados con irinotecan.

En combinación:

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

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda el uso de irinotecan en pacientes con insuficiencia renal, dado que no se han llevado a cabo estudios en este grupo de población.

Población pediátrica

No se ha demostrado la eficacia y seguridad de irinotecan en este grupo de pacientes, por tanto, no se recomienda su uso en niños.

Ancianos

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en ancianos. Sin embargo, se debe elegir con precaución la dosis en este grupo de población, debido a una mayor frecuencia de disminución de las funciones biológicas. Este grupo de población necesitará una vigilancia más intensa.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, irinotecan clorhidrato trihidrato o a alguno de los excipientes.

Enfermedad inflamatoria intestinal crónica y/o obstrucción intestinal.

Durante el embarazo y la lactancia.

Nivel de bilirrubina > 3 veces el límite superior del rango normal.

Pacientes con insuficiencia grave de la médula ósea.

Pacientes con estado general de la OMS >2.

Uso concomitante con la Hierba de San Juan.

En el caso de contraindicaciones adicionales de cetuximab o bevacizumab o capecitabina, consultar las fichas técnicas de estos medicamentos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

El uso de irinotecan debe restringirse a servicios especializados en la administración de quimioterapia citotóxica y debe administrarse solamente bajo la supervisión de un médico especializado en el empleo de quimioterapia antineoplásica.

Dada la naturaleza e incidencia de los efectos adversos, irinotecan sólo se prescribirá en los siguientes casos tras haber analizado el beneficio esperado frente a los posibles riesgos terapéuticos:

- en pacientes con un factor de riesgo, en especial aquéllos con un estado general de la OMS = 2
- en los pocos casos en los que se prevea que los pacientes no van a seguir adecuadamente las recomendaciones para el manejo de acontecimientos adversos (necesidad de tratamiento antidiarreico inmediato y prolongado junto con ingestión abundante de líquidos al aparecer la diarrea tardía). Se recomienda un estricto seguimiento

2882



hospitalario de dichos pacientes.

Habitualmente, cuando se administra irinotecan en monoterapia, se prescribe en régimen de administración cada 3 semanas. Sin embargo, puede considerarse la pauta semanal en pacientes que pudieran necesitar un seguimiento más estrecho o en aquellos que presenten un riesgo especial de neutropenia grave.

Diarrea tardía

Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de diarrea tardía, que puede aparecer después de 24 horas de la administración de irinotecan y en cualquier momento antes de la administración del ciclo siguiente. En monoterapia, la mediana de tiempo de la primera deposición líquida fue en el día 5 después de la perfusión de irinotecan. Estos pacientes deben informar rápidamente a su médico y comenzar inmediatamente el tratamiento adecuado.

El riesgo de diarrea aumenta en pacientes con irradiación abdominal/pélvica previa, pacientes con hiperleucocitosis basal, pacientes con estado general de la OMS grado ≥ 2 y mujeres. Si no es tratada de forma adecuada, la diarrea podría llegar a poner en riesgo la vida, especialmente si el paciente tiene neutropenia concomitante.

Tan pronto aparezca la primera deposición líquida, el paciente debe beber importantes volúmenes de líquidos que contengan electrolitos y debe iniciar un adecuado tratamiento antidiarreico inmediatamente. Este tratamiento antidiarreico será prescrito por el departamento donde le haya sido administrado el ciclo de irinotecan. Una vez fuera del hospital, los pacientes deben obtener la medicación prescrita para que puedan tratar la diarrea tan pronto como aparezca. Además, deben informar inmediatamente a su médico o al hospital donde se le haya suministrado irinotecan, de si aparece dicha diarrea y cuándo ocurre.

El tratamiento antidiarreico actualmente recomendado consiste en dosis elevadas de loperamida (una primera toma de 4 mg y luego 2 mg cada 2 horas). Este tratamiento debe continuarse durante 12 horas después de la última deposición líquida y no debe modificarse. La loperamida no deberá administrarse a estas dosis durante más de 48 horas consecutivas, debido al riesgo de provocar íleo paralítico, ni tampoco durante menos de 12 horas.

Si la diarrea va acompañada de neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm³), debe administrarse de modo profiláctico un antibiótico de amplio espectro además del tratamiento antidiarreico.

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

- diarrea acompañada de fiebre.
- diarrea grave (que requiera hidratación por vía intravenosa).
- diarrea que persista más de 48 horas después del comienzo de la terapia con altas dosis de loperamida.

No se debe instaurar ninguna administración profiláctica de loperamida, incluso en pacientes que presentaron diarrea tardía en ciclos previos.

En los pacientes que hayan presentado una diarrea grave se recomienda una reducción de la dosis en los ciclos siguientes.

Hematología

Durante el tratamiento con irinotecan, se recomienda monitorizar semanalmente los recuentos sanguíneos completos. Se debe advertir a los pacientes del riesgo de neutropenia y de la importancia de la aparición de fiebre. Toda neutropenia febril (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ y recuento de neutrófilos ≤ 1000 células/mm³) debe ser tratada de urgencia en el hospital, con

2882



antibióticos intravenosos de amplio espectro.

En pacientes que han experimentado eventos hematológicos graves, se recomienda reducir la dosis en administraciones posteriores.

En pacientes con diarrea grave hay mayor riesgo de infecciones y de toxicidad hematológica. En estos pacientes debe realizarse un recuento completo de células sanguíneas.

Pacientes con insuficiencia hepática

Al inicio del tratamiento y antes de cada ciclo deben realizarse pruebas de la función hepática.

En los pacientes con un nivel de bilirrubina entre 1,5 y 3 veces el LSN, deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente, ya que el aclaramiento de irinotecan se reduce y por tanto, aumenta el riesgo de hematotoxicidad en esta población.

Los pacientes con un nivel de bilirrubina por encima de 3 veces el LSN, no deben ser tratados con irinotecan.

Náuseas y vómitos

Antes de cada tratamiento con irinotecan se recomienda el tratamiento profiláctico con antieméticos. Son frecuentes las náuseas y vómitos en los pacientes sometidos a tratamiento con irinotecan. Aquellos pacientes que presenten vómitos asociados a diarrea tardía deberán ser hospitalizados para ser tratados lo antes posible.

Síndrome colinérgico agudo

En caso de síndrome colinérgico agudo, (definido como diarrea precoz y por un conjunto de síntomas tales como sudoración, calambres abdominales, lagrimeo, miosis y salivación) debe administrarse sulfato de atropina (250 microgramos por vía subcutánea) a menos que esté contraindicado clínicamente.

Se debe tener precaución en pacientes con asma. En pacientes que hayan experimentado un síndrome colinérgico grave y agudo, se recomienda la administración profiláctica de sulfato de atropina en las subsiguientes dosis de irinotecan.

Trastornos respiratorios

Durante el tratamiento con irinotecan es poco frecuente la enfermedad pulmonar intersticial, en forma de infiltrados pulmonares. La enfermedad pulmonar intersticial puede ser mortal. Los factores de riesgo posiblemente asociados al desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial incluyen el uso de fármacos neumotóxicos, radioterapia y factores de estimulación de colonias. Los pacientes con factores de riesgo deben ser controlados estrechamente para detectar síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con irinotecan.

Ancianos

Debido a una mayor frecuencia de la disminución de las funciones biológicas, especialmente las funciones hepáticas, en pacientes de edad avanzada, la dosis de irinotecan debe ser cuidadosamente seleccionada para pacientes de esta población.

Pacientes con obstrucción intestinal

Estos pacientes no deben ser tratados con irinotecan hasta que se produzca una recuperación de la obstrucción intestinal.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal.

d

287

Otros

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

Durante el tratamiento y al menos tres meses después de su finalización deben tomarse medidas anticonceptivas.

Debe evitarse la administración concomitante de irinotecan con fármacos que sean inhibidores fuertes (por ejemplo ketoconazol) o inductores (por ejemplo rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína o la hierba de San Juan) de la vía del citocromo CYP3A4 ya que puede alterarse el metabolismo de irinotecan y, por lo tanto, debe evitarse. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis máxima posológica que es 350 mg/ m², por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIONES

No se puede descartar la posibilidad de interacción entre el irinotecan y agentes bloqueantes neuromusculares. Dado que irinotecan tiene actividad anticolinesterasa, los fármacos con actividad anticolinesterasa pueden prolongar los efectos bloqueantes neuromusculares del suxametonio y pueden antagonizar el bloqueo neuromuscular de fármacos no despolarizantes.

Varios estudios han demostrado que la administración concomitante de fármacos anticonvulsivantes inductores del CYP3A (ej: carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) conducen a una reducción en la exposición a irinotecan, SN-38 y glucurónido de SN-38 y, a una reducción de los efectos farmacodinámicos. De hecho, la reducción del AUC de los metabolitos SN-38 y SN-38G llegaba hasta un 50% o más en la administración conjunta con estos fármacos anticonvulsivantes. Además de la inducción por las enzimas del citocromo P4503A, el aumento de la glucuronidación y el aumento de la excreción biliar pueden participar en la reducción de la exposición a irinotecan y sus metabolitos.

Un estudio mostró que la administración concomitante de irinotecan con ketoconazol conducía a una disminución del 87% en el AUC del metabolito APC (derivado del ácido aminopentanoico) y un aumento del 109% en el AUC del metabolito SN-38, en comparación con la administración de irinotecan solo.

Se debe tener precaución en pacientes que estén tomando simultáneamente fármacos que inhiben (ej: ketoconazol) o inducen (ej: carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) el metabolismo por el citocromo P4503A. La administración concomitante de irinotecan con un inhibidor/inductor de esta vía metabólica debe ser evitada ya que el metabolismo de irinotecan puede verse alterado.

En un ensayo farmacocinético reducido (n=5) en el que irinotecan se administró a una dosis de 350 mg/ m² conjuntamente con 900 mg de Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), se observó una disminución del 42% en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo SN-38. Como consecuencia, la Hierba de San Juan no debe ser administrada con irinotecan.

La coadministración de 5-fluorouracilo y ácido folínico en los regímenes combinados no altera la farmacocinética de irinotecan.

No hay evidencias de que cetuximab influya en el perfil de seguridad de irinotecan o viceversa.

En un estudio se demostró que las concentraciones de irinotecan en pacientes en tratamiento con irinotecan/5-fluorouracilo/ácido folínico sólo y en combinación con bevacizumab, eran similares. Se analizaron las concentraciones de SN-38, el metabolito activo de irinotecan, en un subgrupo de pacientes (aproximadamente 30 por brazo de tratamiento). En los pacientes que recibieron irinotecan/5- fluorouracilo/ácido folínico en

combinación con bevacizumab, las concentraciones de SN-38 fueron de media un 33% más elevadas que en los pacientes a los que únicamente se les administraba la combinación irinotecan/5-fluorouracilo/ácido folínico. Debido a la alta variabilidad interindividual y a la muestra limitada, no se puede asegurar que el aumento observado en los niveles de SN-38 sea debido a bevacizumab. Se produjo un pequeño aumento de la diarrea y leucopenia. Se notificaron más reducciones de dosis de irinotecan en los pacientes tratados con irinotecan/5-fluorouracilo/ácido folínico en combinación con bevacizumab.

En aquellos pacientes que presenten diarrea grave, leucopenia o neutropenia cuando se administre irinotecan en combinación con bevacizumab se deberá modificar la dosis de irinotecan tal y como se especifica en la sección Advertencias.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de irinotecan en mujeres embarazadas.

Irinotecan ha demostrado ser embriotóxico, fetotóxico y teratógeno en la rata y en el conejo. En consecuencia, no se debe administrar irinotecan durante el embarazo.

Mujeres en edad fértil

A las mujeres en edad fértil que sean tratadas con irinotecan se les debe aconsejar evitar el embarazo y deben informar inmediatamente a su médico en caso de que éste tenga lugar.

Las mujeres en edad fértil y también los hombres deben usar métodos anticonceptivos durante y por un mínimo de tres meses después de la finalización del tratamiento.

Lactancia

¹⁴C- irinotecan ha sido detectado en la leche de ratas en periodo de lactancia. Se desconoce si irinotecan es excretado a través de la leche materna en el ser humano. En consecuencia, dada la posibilidad de reacciones adversas en niños lactantes, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con irinotecan.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de mareos o alteraciones visuales dentro de las 24 horas siguientes a la administración de irinotecan, siendo aconsejable no conducir vehículos ni manejar maquinaria si aparecen dichos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas descritas en esta sección se refieren sólo al tratamiento con irinotecan. No existen datos que indiquen que el perfil de seguridad de irinotecan se vea afectado por cetuximab o viceversa. En combinación con cetuximab las reacciones adversas adicionales notificadas fueron las esperadas con cetuximab (como exantema acneiforme 88%). Consultar las respectivas fichas técnicas de irinotecan y cetuximab para las reacciones adversas del tratamiento combinado.

Consultar la ficha técnica de bevacizumab para las reacciones adversas del tratamiento combinado.

Las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecan además de las observadas con capecitabina en monoterapia o las observadas con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia incluyen:

- Reacciones adversas muy frecuentes de todos los grados: trombosis/embolismo
- Reacciones adversas frecuentes de todos los grados: reacciones de hipersensibilidad, isquemia cardiaca/infarto.
- Reacciones adversas frecuentes de grados 3/4: neutropenia febril





Las reacciones adversas de grados 3/4 notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecan y bevacizumab además de las observadas con capecitabina en monoterapia o las observadas con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia incluyen:

-Reacciones adversas frecuentes de grados 3/4: neutropenia, trombosis/embolismo, hipertensión e isquemia cardiaca/infarto.

Para información completa sobre las reacciones adversas, consultar las respectivas fichas técnicas de capecitabina y bevacizumab.

Las siguientes reacciones adversas, consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de irinotecan, han sido comunicadas en una población de 765 pacientes a la dosis recomendada de 350 mg/ m² en monoterapia y en 145 pacientes tratados con irinotecan en terapias combinadas con 5-fluorouracilo/ácido folínico en pauta de administración cada 2 semanas a la dosis recomendada de 180 mg/ m².

Infecciones e infestaciones:

Se han observado casos poco frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o fallo cardiocirculatorio en pacientes que presentaron sepsis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

La neutropenia es un efecto tóxico limitante de la dosis. La neutropenia fue reversible y no acumulativa; la mediana de días hasta el nadir fue de 8 días tanto usado en monoterapia como en tratamiento combinado.

En monoterapia:

Se observó neutropenia en el 78,7 % de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos <500 células/mm³) en el 22,6 % de los pacientes. De los ciclos evaluables, el 18 % tenían un recuento de neutrófilos por debajo de 1.000 células/mm³ incluyendo un 7,6 % con un recuento <500 células/mm³.

Hacia el día 22 generalmente se alcanzaba la recuperación completa.

Se notificó fiebre con neutropenia grave en el 6,2 % de los pacientes y en el 1,7 % de los ciclos.

Se produjeron episodios infecciosos en cerca del 10,3 % de los pacientes (2,5 % de los ciclos) y estuvieron asociados con neutropenia grave en cerca del 5,3 % de los pacientes (1,1 % de los ciclos), con resultado de muerte en dos casos.

Se notificó anemia en cerca del 58,7 % de los pacientes (el 8 % con hemoglobina < 8 g/dl y el 0,9 % con hemoglobina < 6.5 g/dl).

Se observó trombocitopenia (< 100.000 células/mm³) en el 7,4 % de los pacientes y en el 1,8 % de los ciclos, con un 0,9 % con recuento de plaquetas ≤ 50.000 células/mm³ y un 0,2 % de los ciclos.

Casi todos los pacientes mostraron una recuperación hacia el día 22.

En tratamiento combinado:

Se observó neutropenia en el 82,5 % de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos <500 células/mm³) en el 9,8 % de los pacientes.

De los ciclos evaluables, el 67,3 % tenían un recuento de neutrófilos por debajo de 1.000 células/mm³ incluyendo un 2,7 % con un recuento <500 células/mm³.

En 7-8 días generalmente se alcanzaba la recuperación completa.

Se notificó fiebre con neutropenia grave en el 3,4 % de los pacientes y en el 0,9% de los ciclos.

Se produjeron episodios infecciosos en cerca del 2 % de los pacientes (0,5% de los ciclos) y estuvieron asociados con neutropenia grave en cerca del 2,1 % de los pacientes (0,5% de los ciclos), con resultado de muerte en 1 caso.

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

Se observó trombocitopenia (< 100.000 células/mm³) en el 32,6 % de los pacientes y en el



21,8 % de los ciclos. No se observó trombocitopenia grave (< 50.000 células/mm³). En la experiencia post-comercialización se ha notificado un caso de trombocitopenia periférica con anticuerpos antiplaquetarios.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado con poca frecuencia reacciones alérgicas leves y casos raros de reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Trastornos del sistema nervioso

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos muy raros de trastornos transitorios del habla asociados con la perfusión de irinotecan.

En pacientes tratados con irinotecan se han notificado trastornos del habla, generalmente de naturaleza transitoria; en algunos casos, la reacción fue atribuida al síndrome colinérgico observado durante o poco tiempo después de la perfusión de irinotecan

Trastornos cardíacos

Se han notificado casos raros de hipertensión durante o tras la perfusión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

La enfermedad pulmonar intersticial, en forma de infiltrados pulmonares es poco frecuente durante el tratamiento con irinotecan. Se han notificado efectos tempranos, tales como disnea).

Trastornos gastrointestinales

Diarrea tardía: La diarrea, que aparece después de 24 horas de la administración, es una toxicidad limitante de la dosis de irinotecan.

En monoterapia: se ha observado diarrea grave en el 20 % de los pacientes que seguían las recomendaciones para el manejo de la diarrea. De los ciclos evaluables, el 14 % tenían una diarrea grave. La mediana del tiempo de comienzo de la primera deposición líquida fue en el día 5 tras la perfusión de irinotecan.

En tratamiento combinado: se ha observado diarrea grave en el 13,1 % de los pacientes que seguían las recomendaciones para el manejo de la diarrea. De los ciclos evaluables, el 3,9 % tenían una diarrea grave.

Se han notificado casos poco frecuentes de colitis pseudomembranosa, uno de los cuales ha sido documentado bacteriológicamente (*Clostridium difficile*).

Nauseas y vómitos: En monoterapia: las nauseas y vómitos fueron graves en aproximadamente el 10 % de los pacientes tratados con fármacos antieméticos.

En tratamiento combinado: se observó una menor incidencia de nauseas y vómitos graves (2,1 % y 2,8 % de los pacientes respectivamente).

Deshidratación: Se han notificado episodios de deshidratación frecuentemente asociados con diarrea y /o vómitos.

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

Otras alteraciones gastrointestinales:

Se ha observado estreñimiento relacionado con irinotecan y /o loperamida, distribuido:

- en monoterapia: en menos del 10 % de los pacientes
- en tratamiento combinado: 3,4 % de los pacientes.

791

Se han notificado casos poco frecuentes de obstrucción intestinal, íleo o hemorragia gastrointestinal y casos raros de colitis, incluyendo tiflitis, colitis isquémica y ulcerativa. Se notificaron casos raros de perforación intestinal. Otros efectos leves incluyeron anorexia, dolor abdominal y mucositis.

Casos raros de pancreatitis, sintomáticos o asintomáticos, se han asociado con el tratamiento con irinotecan.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

La alopecia fue muy frecuente y reversible. Se han notificado, aunque con poca frecuencia, reacciones cutáneas leves.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado efectos tempranos, tales como contracciones o calambres musculares y parestesias.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Síndrome colinérgico agudo:

Se observó síndrome colinérgico agudo grave y transitorio en el 9 % de los pacientes tratados en monoterapia y en el 1,4% de los pacientes en tratamiento combinado. Los principales síntomas fueron definidos como diarrea temprana y un conjunto de síntomas tales como dolor abdominal, conjuntivitis, rinitis, hipotensión, vasodilatación, sudoración, escalofríos, malestar general, mareo, alteraciones visuales, miosis, lagrimeo y aumento de salivación que ocurrieron durante la perfusión de irinotecan o dentro de las primeras 24 horas tras la perfusión. Estos síntomas desaparecen tras la administración de atropina.

La astenia fue grave en menos del 10 % de los pacientes tratados en monoterapia y en el 6,2% de los pacientes en tratamiento combinado. No se ha establecido claramente la relación causal con irinotecan. Se presentó fiebre, en ausencia de infección y sin neutropenia grave concomitante en el 12% de los pacientes tratados en monoterapia y en el 6,2% de los pacientes en tratamiento combinado.

Se han notificado reacciones leves en el lugar de la perfusión, aunque con poca frecuencia.

Exploraciones complementarias

En monoterapia, se observaron aumentos transitorios, leves o moderados, de los niveles séricos de las transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubina en el 9,2 %, 8,1 % y 1,8 % de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepáticas progresivas.

Se han observado aumentos transitorios, leves o moderados de los niveles séricos de creatinina en el 7,3 % de los pacientes.

En el tratamiento combinado, se observaron aumentos transitorios de los niveles séricos (grados 1 y 2) de GPT, GOT, fosfatasa alcalina o bilirrubina en el 15 %, 11 %, 11 % y 10 % de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepáticas progresivas. Se observaron alteraciones transitorias de grado 3 en el 0 %, 0%, 0 % y 1 % de los pacientes, respectivamente. No se observaron alteraciones de grado 4.

Se han notificado muy raramente aumentos de la amilasa y /o de la lipasa.

Se han notificado casos raros de hipopotasemia e hiponatremia, la mayoría relacionados con la diarrea y los vómitos.

SOBREDOSIS

Se han notificado casos de sobredosis a dosis de hasta aproximadamente dos veces la dosis terapéutica recomendada, que pueden ser mortales. Las reacciones adversas más significativas fueron la neutropenia y la diarrea graves. No existe ningún antídoto conocido

para la sobredosis de irinotecan. Deberán proporcionarse los máximos cuidados de soporte para prevenir la deshidratación debida a la diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa.

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 y 0800 444 8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 3330160

FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico: Citostático inhibidor de la topoisomerasa I. Código ATC: L01XX19

El irinotecan es un derivado semisintético de la irinotecantecina. Es un agente antineoplásico que actúa como inhibidor específico de la ADN topoisomerasa I. El irinotecan es metabolizado en la mayoría de los tejidos por la carboxilesterasa a SN-38, que se ha revelado más activo que el irinotecan sobre la topoisomerasa I purificada y más citotóxico sobre varias líneas de células tumorales murinas y humanas. La inhibición de la ADN topoisomerasa I por el irinotecan o el SN-38 induce lesiones en las cadenas simples del ADN que bloquean la replicación del ADN y son responsables de la citotoxicidad. Esta actividad citotóxica está en función del tiempo y es específica de la fase S.

In vitro, el irinotecan y el SN-38 no son significativamente reconocidos por la glicoproteína-P MDR (multidrug resistance) y ejercen efectos citotóxicos sobre líneas celulares resistentes a la doxorubicina y a la vinblastina.

Por otra parte, el irinotecan posee un amplio espectro de actividad antitumoral experimental *in vivo* sobre modelos de tumores murinos (adenocarcinoma ductal pancreático PO3, adenocarcinoma mamario MA16/C, adenocarcinomas de colon C38 y C51) y sobre xenoinjertos humanos (adenocarcinoma de colon Co-4, adenocarcinoma mamario Mx-1, adenocarcinomas gástricos ST-15 y SC-16). El irinotecan también es activo sobre tumores que expresan la glicoproteína-P MDR (leucemias P388 resistentes a vincristina y a doxorubicina).

El principal efecto farmacológico del irinotecan, además de su actividad antitumoral, es la inhibición de la acetilcolinesterasa.

Datos farmacocinéticos/farmacodinámicos

La intensidad de las principales toxicidades obtenidas con irinotecan (p.ej. leuconeutropenia y diarrea), está relacionada con la exposición (AUC) al fármaco y al metabolito SN-38. En monoterapia, se observaron correlaciones significativas entre la toxicidad hematológica (disminución de glóbulos blancos y neutrófilos en el nadir) o la intensidad de la diarrea y los valores de AUC del irinotecan y del metabolito SN-38.

FARMACOCINÉTICA

En un ensayo en fase I, irinotecan mostró un perfil de eliminación bifásico o trifásico en 60 pacientes tratados con la pauta de administración de perfusión intravenosa durante 30 minutos a razón de 100 a 750 mg/m² cada 3 semanas. El aclaramiento plasmático medio fue de 15 L/h/m² y el volumen de distribución en el estado estacionario (V_{ss}) fue de 157 L/m². La semivida plasmática media de la primera fase del modelo trifásico fue de 12 minutos, la de la segunda fase de 2,5 horas y la semivida de la fase terminal de 14,2 horas. SN-38 mostró un perfil de eliminación bifásico, con una semivida media de eliminación terminal de 13,8 horas. Al final de la perfusión, las concentraciones plasmáticas medias del irinotecan y del SN-38, con la dosis recomendada de 350 mg/m²,

fueron respectivamente de 7,7 µg/ml y de 56 ng/ml, con sus correspondientes áreas bajo la curva (AUC) de 34 µg.h/ml y 451 ng.h/ml. En general, se observó una gran variabilidad interindividual, en los parámetros farmacocinéticos del SN-38.

Se ha realizado un análisis farmacocinético de irinotecan sobre 148 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tratados con diversas pautas y distintas dosis en ensayos en fase II. Los parámetros farmacocinéticos estimados con un modelo tricompartmental fueron similares a los observados en estudios en fase I. Todos los estudios han demostrado que la exposición frente a irinotecán (CPT-11) y SN-38 aumenta de forma proporcional a la dosis administrada de CPT-11; la farmacocinética de ambos es independiente del número de ciclos previos y la pauta de administración.

La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas para el irinotecán y el SN-38 se encontraba en torno al 65% y al 95%, respectivamente.

Estudios sobre el metabolismo y el equilibrio de la masa con el fármaco marcado con ¹⁴C han mostrado que más del 50% de una dosis de irinotecan administrada por vía intravenosa se elimina inalterada, con un 33% en las heces, principalmente a través de la bilis y un 22% en orina.

Se han identificado dos vías metabólicas, cada una representando al menos el 12% de la dosis:

- Hidrólisis por carboxilesterasas para dar el metabolito activo SN-38: SN-38 se elimina principalmente mediante glucuronidación y posteriormente por excreción biliar y renal (menos del 0,5% de la dosis de irinotecan). Posteriormente el glucurónido de SN-38 se hidroliza probablemente en el intestino.
- Metabolismo oxidativo por las enzimas del citocromo P4503A, con apertura del anillo piperidínico terminal y formación de un derivado de ácido aminopentanoico (APC) y un derivado de amina primaria (NPC).

El irinotecan inalterado es la entidad mayoritaria en el plasma, seguido de APC, el glucurónido de SN-38 y el SN-38. Únicamente SN-38 posee actividad citotóxica significativa.

El aclaramiento de irinotecan disminuye aproximadamente el 40% en los pacientes con niveles de bilirrubinemia entre 1,5 y 3 veces el límite superior del rango normal. En estos pacientes, una dosis de 200 mg/m² de irinotecan, da como resultado una exposición plasmática del fármaco comparable a la observada con 350 mg/m² en pacientes con cáncer con los parámetros hepáticos normales.

Datos preclínicos sobre seguridad

El irinotecan y el SN-38 se han revelado mutágenos *in vitro* en el test de aberración cromosómica en las células de ovario de hámster chino, así como en el test *in vivo* del micronúcleo en ratón.

Sin embargo, en el test de Ames no se ha evidenciado ningún efecto mutágeno.

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

Se han realizado estudios de toxicidad a dosis única y dosis repetida con irinotecan en ratón, rata y perro. Los principales efectos tóxicos fueron observados en el sistema hematopoyético y linfático. En perros, se informó de diarrea tardía asociada con atrofia y necrosis focal de la mucosa intestinal. También se detectó alopecia en perros.

La gravedad de estos efectos es dependiente de la dosis y reversible.

CONSERVACIÓN

2882



Los frascos aún no abiertos permanecen estables hasta la fecha de vencimiento según lo indicado en el envase conservado entre 15°C y 30°C, protegido de la luz.

La solución de irinotecan es compatible con soluciones para perfusión (solución de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%)

Ya que no contiene agentes conservantes, para reducir el riesgo de contaminación microbiológica, se recomienda preparar la solución para perfusión inmediatamente antes de su uso y comenzar la perfusión lo antes posible tras su preparación. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del personal sanitario que lo maneje. Si la dilución se realiza en condiciones asépticas estrictas (p.ej, en una campana de flujo laminar), la solución debe utilizarse (perfusión finalizada) en 12 horas si se almacena hasta 25°C, o en 24 horas conservado en heladera (entre 2°C y 8 °C) tras la apertura del vial.

Este medicamento deber ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 48.989

Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

d