



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

DISPOSICIÓN N°

**0064**

BUENOS AIRES,

**07 ENE 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015417-14-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLENMARK GENERICS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IRINOTECAN GLENMARK / IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 100 mg/5 ml - 40 mg/2 ml, aprobada por Certificado N° 50.199.

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 y Circular N° 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.*

DISPOSICIÓN N°

**0064**

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

Que a fojas 231 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 GLENMARK / IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 100 mg/5 ml - 40 mg/2 ml, aprobada por Certificado N° 50.199 y Disposición N° 1575/02, propiedad de la firma GLENMARK GENERICS S.A., cuyos textos constan de fojas 56 a 57, 59 a 60 y 62 a 63, para los rótulos, de fojas 66 a 140, para los prospectos y de fojas 142 a 174, para la información para el paciente.



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

DISPOSICIÓN N°

0064

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1575/02 los rótulos de fojas 56 a 57, los prospectos autorizados por las fojas 66 a 90 y la información para el paciente autorizada por las fojas 142 a 152, 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° 50.199 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

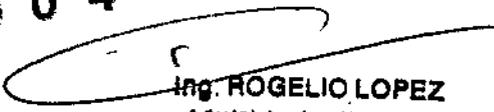
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015417-14-5

DISPOSICIÓN N°

Jfs

0064

  
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°.....**0064** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.199 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLENMARK GENERICS S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: IRINOTECAN GLENMARK / IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 100 mg/5 ml - 40 mg/2 ml.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1575/02.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009004-00-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5092/12 (prospectos)	Rótulos de fs. 56 a 57, 59 a 60 y 62 a 63, corresponde desglosar de fs. 56 a 57. Prospectos de fs. 66 a 140, corresponde desglosar de fs. 66, a 90. Información para el paciente de fs. 142 a 174, corresponde desglosar de fs. 142 a 152.



*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 GLENMARK GENERICS S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.199 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de **07.ENE.2015**

Expediente Nº 1-0047-0000-015417-14-5

DISPOSICIÓN Nº

**0064**

Jfs

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

0064



# Irinotecan Glenmark

## Irinotecan clorhidrato trihidrato

Solución inyectable 40 mg/2 ml y 100 mg/5 ml

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

**Todo medicamento cuyo principio activo sea Irinotecan, es susceptible de producir los efectos aquí mencionados.  
Irinotecan debe ser administrado únicamente por un médico oncólogo.**

### FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada ml contiene:

Irinotecan clorhidrato trihidrato	20,00 mg
Sorbitol	45,00 mg
Ácido láctico	0,90 mg
Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico c.s.p. ajustar el pH.	
Agua para inyección c.s.p.	1,00 ml

### ACCION TERAPÉUTICA

Citostático, antineoplásico.

**CLASIFICACIÓN ATC:** L01XX19

### INDICACIONES

Irinotecan Glenmark, en combinación con 5-fluoruracilo (5-FU) y leucovorina (LV), está indicado como un componente de la primera línea de tratamiento para los pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. También podrá ser indicado en pacientes con enfermedad recurrente o progresiva después de haber recibido una terapia inicial con 5-FU.

Irinotecan Glenmark, en combinación con cetuximab, está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico del tipo salvaje KRAS, que expresa el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) en pacientes que no hayan recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica o en quienes una terapia citotóxica que incluya irinotecan ha fracasado.

Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

0064



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

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

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

**Acción farmacológica:** el clorhidrato de irinotecan es un derivado semisintético de la camptotecina, un alcaloide extraído de la planta camptoteca accuminata. Las camptotecinas interactúan específicamente con la enzima topoisomerasa I, la cual repara la cadena torsional en el ADN, induciendo rupturas reversibles en el filamento único. El irinotecan (y su metabolito activo SN-38) se une al complejo topoisomerasa I - ADN y previene la reparación de estas rupturas de la cadena única. Las investigaciones recientes sugieren que la citotoxicidad del irinotecan se debe al daño del doble filamento del ADN producido durante la síntesis del ADN cuando las enzimas de replicación interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa I, el ADN y el irinotecan o el SN-38. Las células de los mamíferos no pueden reparar eficientemente estas rupturas del doble filamento. El irinotecan sirve como precursor soluble en agua del metabolito lipofílico SN-38. El SN-38 es mil veces más potente que el irinotecan como inhibidor de la topoisomerasa I purificada a partir de las células tumorales de humanos y roedores. Ambos, el irinotecan y SN-38, existen en una forma de lactona activa y en una forma aniónica hidroxilada inactiva. Existe un equilibrio dependiente del pH entre las dos formas, tal que un pH ácido favorece la formación de lactona, mientras que un pH más básico favorece la forma aniónica hidroxilada.

La actividad antitumoral fue demostrada a dosis bien toleradas cuando se administró en roedores trasplantados con tumores malignos marcados. La actividad fue demostrada por inhibición del crecimiento, reducción o completa remisión del tumor.

La administración de irinotecan ha resultado en la actividad antitumoral en diferentes tipos celulares de origen roedor y en xenoinjertos de carcinomas de origen humano de varios tipos histológicos. Irinotecan también demostró ser activo en modelos de tumores resistentes a múltiples drogas, que respondieron pobremente a drogas usadas en la clínica cotidiana.

**Farmacocinética:** después de la administración IV de irinotecan en humanos, la concentración plasmática disminuye de manera exponencial, con una vida media de eliminación de entre 6 y 12 horas y con una vida media de eliminación del metabolito SN-38 de entre 10 y 20 horas. Las vidas medias de las formas activas (lactonas) del irinotecan y SN-38 son similares a la del irinotecan total y al SN-38, como las formas lactonas e hidroxiladas están en equilibrio.

Por encima del rango de dosis recomendado de 50 a 350 mg/m<sup>2</sup>, el ABC del irinotecan se incrementa linealmente con la dosis; el ABC del SN-38 se incrementa menos proporcionalmente con la dosis. La C<sub>max</sub> del metabolito SN-38 se alcanza

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

d

generalmente dentro de 1 hora luego del final de una infusión de 90 minutos de irinotecan.

El irinotecan muestra una moderada unión a las proteínas plasmáticas (30 a 68 %), en tanto que el SN-38 presenta alta ligadura a las proteínas plasmáticas humanas (95%). Ambos se unen principalmente a la albúmina.

Tabla 1. Resumen de los parámetros farmacocinéticos promedios ( $\pm$  desviación standard) del irinotecan y SN-38 en pacientes con tumores sólidos

Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Irinotecan					SN-38		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	ABC 0-24 (ng.h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	V <sub>área</sub> (L/m <sup>2</sup> )	CL (L/h/m <sup>2</sup> )	C <sub>max</sub> (ng/mL)	ABC 0-24 (ng.h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
125 (n=64)	1.660 $\pm$	10.200 $\pm$	5,8 $\pm$	110 $\pm$	13,3 $\pm$	26,3 $\pm$	229 $\pm$	10,4 $\pm$
	797	3.270	0,7	48,5	6,01	11,9	108	3,1
340 (n=6)	3.392 $\pm$	20.604 $\pm$	11,7 $\pm$	234 $\pm$	13,9 $\pm$	56,0 $\pm$	474 $\pm$	21,0
	874	6.027	1,0	69,6	4,0	28,2	245	$\pm$ 4,3

C<sub>max</sub>: concentración plasmática máxima.

ABC 0-24: área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo 0 a 24 hs después del final de una infusión de 90 minutos.

t<sub>1/2</sub>: vida media de eliminación.

V<sub>área</sub>: volumen de distribución de la fase terminal de eliminación.

CL: depuración sistémica total.

La conversión metabólica del irinotecan al metabolito activo SN-38 está mediada por la enzima carboxilesterasa y principalmente se produce en el hígado. El SN-38 es subsecuentemente conjugado para formar un metabolito glucurónico, principalmente a través de la enzima UDP-glucuronosil-transferasa 1A1 (UGT1A1). La actividad de la UGT1A1 está reducida en pacientes con polimorfismos genéticos que conducen a la reducción de la actividad enzimática, tal como el polimorfismo de UGT1A28. En un estudio prospectivo, en el cual irinotecan fue administrado como único agente en un esquema de una vez cada tres semanas, los pacientes que eran homocigotas para UGT1A28 tuvieron una mayor exposición al SN-38 que los pacientes con el alelo tipo salvaje UGT1A1 (ver **PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS**).

En ensayos citotóxicos *in vitro* usando 2 líneas celulares, el SN-38 glucurónico tuvo 1/50 a 1/100 la actividad del SN-38. La disposición del irinotecan no ha sido totalmente dilucidada en humanos.

La excreción urinaria del irinotecan es del 11 al 20%; la del SN-38 es < 1% y la del SN-38 glucurónico es del 3%. La excreción biliar y urinaria acumulativa del irinotecan y sus metabolitos (SN-38 y SN-38 glucurónico) en un período de 48 hs luego de la administración de irinotecan en dos pacientes, varió desde aproximadamente 25% (100 mg/m<sup>2</sup>) al 50% (300 mg/m<sup>2</sup>).

### Farmacocinética en poblaciones especiales

**-Geriátrica:** la farmacocinética del irinotecan, administrado por un esquema semanal, fue evaluada en un estudio de 183 pacientes diseñado para investigar el

  
 Daniel Wiegler  
 Director Técnico  
 M.P. 13787

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

-Pediátrica (ver **PRECAUCIONES**): se determinaron los parámetros farmacocinéticos del irinotecan y el SN-38 en dos estudios pediátricos de tumores sólidos con niveles de dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> (infusión de 60 min, n=48) y 125 mg/m<sup>2</sup> (infusión de 90 min, n=6). La depuración del irinotecan (media  $\pm$  DS) fue de 17,3  $\pm$  6,7 L/h/m<sup>2</sup> con la dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> y de 16,2  $\pm$  4,6 L/h/m<sup>2</sup> con la dosis de 125 mg/m<sup>2</sup>, el cual es comparable con el de los adultos. Los valores de ABC del SN-38 normalizados a la dosis fueron comparables entre adultos y niños. Se ha observado una mínima acumulación de irinotecan y SN-38 en niños que recibieron regímenes de dosis diarios [(diariamente x 5 cada 3 semanas o (diariamente x 5) x 2 semanas cada 3 semanas].

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

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

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

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

### **Interacciones medicamentosas**

En un estudio clínico de fase I con irinotecan, 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV) en 26 pacientes con tumores sólidos, la disposición del irinotecan no se alteró sustancialmente cuando las drogas se co-administraron. No obstante, la C<sub>max</sub> y el ABC 0-24 del SN-38 (metabolito activo) se redujeron (14% y 8%, respectivamente) cuando irinotecan fue seguido de una administración de 5-FU y LV, comparado a cuando irinotecan se administró solo, esta secuencia de administración se empleo en los ensayos de combinación y se recomienda (ver **POSOLOGÍA /**

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

**DOSIFICACIÓN y MODO DE ADMINISTRACIÓN).** No se han realizado estudios formales de interacción de la droga *in vivo* o *in vitro* para evaluar la influencia del irinotecan en la disposición de 5-FU y LV. No se han estudiado formalmente las posibles interacciones farmacocinéticas de irinotecan con otros medicamentos administrados de manera concomitante.

### POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN

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

**Posología en pacientes con actividad reducida de la enzima UGT1A1:** cuando Irinotecan Glenmark se administra en combinación con otros agentes o como agente único, se debe considerar una reducción de, al menos, un nivel de la dosis inicial de irinotecan en los pacientes conocidos como homocigotas para el alelo UGT1A128 (ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES y ADVERTENCIAS**). Sin embargo, no se conoce la reducción de dosis precisa en esta población de pacientes, por lo que las modificaciones de dosis siguientes se deben basar en la tolerancia individual del paciente al tratamiento.

### Plan de dosis de Irinotecan Glenmark como combinación-agente Regímenes de la dosis

*-Irinotecan Glenmark inyección en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV):* Irinotecan Glenmark debe administrarse como infusión intravenosa durante 90 minutos. Para todos los regímenes, la dosis de LV se administrará inmediatamente después de Irinotecan Glenmark, donde la administración de 5-FU se producirá inmediatamente después de recibir LV. Irinotecan Glenmark se usará en la forma recomendada; los regímenes recomendados actualmente se indican en la tabla 2.

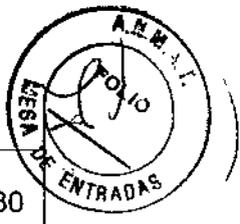
La dosis para pacientes con bilirrubina > 2 mg/dL no pueden recomendarse, porque estos pacientes no se incluyeron en los ensayos clínicos. Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con agentes anti-eméticos. La administración profiláctica o terapéutica de atropina será considerada en pacientes que experimentan síntomas colinérgicos (ver **PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS**).

Tabla 2. Regímenes de dosis combinación-agente y modificaciones de dosis <sup>(a)</sup>

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

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

0054



	5-FU	500	400	300
<b>Régimen 2</b> Ciclo de 6 semanas con infusión 5-FU/LV (el ciclo siguiente comienza el día 43)	Irinotecan Glenmark	180 mg/m <sup>2</sup> IV durante 90 min, d 1, 15, 19		
	LV	200 mg/m <sup>2</sup> IV durante 2 h, d 1, 2, 15, 16, 29, 30		
	Bolo de 5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> bolo IV, d 1, 2, 15, 16, 29, 30		
	Infusión de 5-FU <sup>(b)</sup>	600 mg/m <sup>2</sup> IV en 22 h, d 1, 2, 15, 16, 29, 30		
		<b>Niveles de dosis inicial y dosis modificada (mg/m<sup>2</sup>)</b>		
		Dosis inicial	Nivel de dosis -1	Nivel de dosis -2
	Irinotecan Glenmark	180	150	120
	LV	200	200	200
	Bolo de 5-FU	400	320	240
	Infusión de 5-FU <sup>(b)</sup>	600	480	360

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

<sup>(b)</sup> la infusión sigue a la administración del bolo.

*-Irinotecan Glenmark en combinación con cetuximab:* si desea conocer la posología y método de administración de cetuximab, consulte la información para prescribir de dicho medicamento. Normalmente, se usa la misma dosis de Irinotecan Glenmark que se administró en los últimos ciclos de régimen anterior que contenía irinotecan.

Irinotecan Glenmark no debe administrarse antes de pasada una hora de haber concluido la infusión de cetuximab.

*-Irinotecan Glenmark en combinación con bevacizumab:* si desea conocer la posología y método de administración de bevacizumab, consulte la información para prescribir de dicho medicamento. El bevacizumab se recomienda en combinación con el irinotecan (125 mg/m<sup>2</sup>) / bolo de 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>) / ácido folínico (20 mg/m<sup>2</sup>), administrado una vez a la semana durante 4 semanas, cada 6 semanas.

*-Irinotecan Glenmark en combinación con capecitabina:* si desea conocer la posología y método de administración de capecitabina, consulte la información para prescribir de dicho medicamento. La capecitabina está recomendada en combinación con el irinotecan en una dosis inicial de 1.000 mg/m<sup>2</sup> por 2 semanas, cada 3 semanas.

**Modificaciones de la dosis**

Los pacientes serán cuidadosamente controlados para determinar la toxicidad y las dosis de Irinotecan Glenmark y 5-FU serán modificadas según se requiera para adaptar la tolerancia individual del paciente al tratamiento. De acuerdo con los

Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

2



niveles de dosis recomendados descritos en la tabla 2 (ver arriba), las dosis posteriores serán ajustadas como se sugiere en la tabla 3.

Las recomendaciones para la modificación de dosis de cetuximab o bevacizumab cuando se administra en combinación con Irinotecan Glenmark, se deben seguir conforme a la información de prescripción del respectivo medicamento. En combinación con capecitabina, para pacientes de 65 años o más, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día según la información de prescripción para capecitabina. Refiérase también a las recomendaciones para las modificaciones de dosis en el régimen de combinación dado en la información de prescripción de capecitabina.

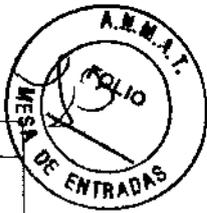
Todas las modificaciones de dosis se basarán en la peor toxicidad precedente.

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

Tabla 3. Modificaciones de dosis recomendada para los planes de combinación Irinotecan Glenmark / 5-FU / LV

<b>Los pacientes deben recuperar la función intestinal previa al tratamiento sin necesidad de tomar medicamentos antidiarreicos durante, al menos, 24 horas antes de la próxima administración de quimioterapia. No se iniciará un nuevo ciclo terapéutico hasta que el conteo de granulocitos se haya recuperado a <math>\geq 1.500/\text{mm}^3</math> y el conteo de plaquetas se recupere a <math>\geq 100.000/\text{mm}^3</math> y la diarrea relacionada al tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se demorará de 1 a 2 semanas para dar lugar a la recuperación de las toxicidades relacionadas al tratamiento. Si el paciente no se recupera después de 2 semanas de demora, se debería considerar la discontinuación del tratamiento con Irinotecan Glenmark.</b>		
<b>Toxicidad NCI Grado CTC <sup>(a)</sup> (valor)</b>	<b>Durante el ciclo de terapia</b>	<b>Al inicio de los nuevos ciclos de terapia <sup>(b)</sup></b>
Sin toxicidad	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
<b>Neutropenia</b>		
1 (1.500 a 1.999/mm <sup>3</sup> )	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2 (1.000 a 1.499/mm <sup>3</sup> )	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (500 a 999/mm <sup>3</sup> )	Omitir la dosis hasta que se resuelva a $\leq$ grado 2, luego ↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
4 (< 500/mm <sup>3</sup> )	Omitir la dosis hasta que se resuelva a $\leq$ grado 2, luego ↓ 2 niveles de dosis	↓ 2 niveles de dosis
<b>Fiebre neutropénica (neutropenia grado 4 y</b>	Omitir la dosis hasta que se resuelva, luego ↓ 2 niveles de dosis	

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787



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

Ref.: (a) Instituto Nacional del Cáncer – Criterios de Toxicidad Comunes; (b) referido a la dosis inicial usada en el ciclo anterior; (c) previo al tratamiento; (d) no incluye alopecia, anorexia

### Plan de dosis de Irinotecan Glenmark como agente único Regímenes de la dosis

Irinotecan Glenmark se administra como una infusión intravenosa, durante 90 minutos, tanto para los planes de dosis semanales como de una vez cada 3 semanas. Los regímenes de la dosis de agente único se indican en la tabla 4.

Tabla 4. Regímenes de agente único de Irinotecan Glenmark y modificación de la dosis

Regímenes semanales <sup>(a)</sup>	125 mg/m <sup>2</sup> IV durante 90 min; d 1, 8, 15, 22 luego descanso por 2 semanas		
	<b>Dosis inicial y niveles de dosis modificados (mg/m<sup>2</sup>) <sup>(c)</sup></b>		
	Dosis inicial	Nivel de dosis – 1	Nivel de dosis – 2

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

0064



	125	100	75	-	-
Régimen de una vez cada 3 semanas <sup>(b)</sup>	350 mg/m <sup>2</sup> IV durante 90 min, una vez cada 3 semanas <sup>(c)</sup>				
	<b>Dosis inicial y niveles de dosis modificados (mg/m<sup>2</sup>)</b>				
	Dosis inicial	Nivel de dosis - 1	Nivel de dosis - 2		
	350	300	250		

Ref.: (a) las dosis siguientes pueden ajustarse hasta 150 mg/m<sup>2</sup> o reducirse a 50 mg/m<sup>2</sup> en reducciones de 25 a 50 mg/m<sup>2</sup>, según la tolerancia individual de cada paciente; (b) las dosis siguientes pueden ser ajustadas hasta un nivel de 200 mg/m<sup>2</sup> en disminuciones de 50 mg/m<sup>2</sup>, según la tolerancia individual de cada paciente; (c) si no se desarrolla una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales continuaría en forma indefinida, siempre que los pacientes sigan beneficiándose desde el punto de vista clínico.

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

Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con agentes anti-eméticos. La administración profiláctica o terapéutica de atropina debería ser considerada en pacientes que experimenten síntomas colinérgicos, a menos que existan contraindicaciones para su uso (ver **PRECAUCIONES** y **ADVERTENCIAS**).

#### Modificaciones de la dosis

Se deberá controlar cuidadosamente a los pacientes para determinar la toxicidad, modificándose las dosis de Irinotecan Glenmark según corresponda, de modo de adaptarlas a la tolerancia individual al tratamiento. En base a los niveles de dosis recomendados en la tabla 4 (regímenes de agente único de Irinotecan Glenmark y modificaciones de las dosis, ver arriba), las dosis posteriores serán ajustadas como lo sugiere la tabla 5.

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

No se iniciará un ciclo nuevo de terapia hasta que la toxicidad se haya recuperado a grado 1 o menor, según la clasificación del NCI. El tratamiento puede demorarse de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de la toxicidad en el paciente relacionada con el tratamiento. Si el paciente no se recupera, se debería considerar la discontinuación de la terapia. En la medida que no se desarrolle la toxicidad no tolerada, el tratamiento con ciclos adicionales de Irinotecan Glenmark continuaría en forma indefinida mientras que los pacientes sigan experimentando un beneficio clínico.

Tabla 5. Modificaciones de dosis recomendada para los planes de agente único <sup>(a)</sup>

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

No se iniciará un nuevo ciclo terapéutico hasta que el conteo de granulocitos se haya recuperado a  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  y el conteo de plaquetas se recupere a  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  y la diarrea relacionada al tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se demorará de 1 a 2 semanas para dar lugar a la recuperación de las toxicidades relacionadas al tratamiento. Si el paciente no se recupera después de 2 semanas de demora, se debería considerar la discontinuación del tratamiento con Irinotecan Glenmark.

Peor Toxicidad NCI Grado <sup>(b)</sup> (valor)	Durante el ciclo de terapia	Al inicio de los nuevos ciclos de terapia (después de una recuperación adecuada) comparado con la dosis inicial en el ciclo anterior <sup>(a)</sup>	
		Semanal	Una vez cada 3 semanas
Sin toxicidad	Mantener el nivel de dosis	$\uparrow 25 \text{ mg/m}^2$ hasta una dosis máx. de $150 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de dosis
<b>Neutropenia</b>			
1 ( $1.500$ a $1.999/\text{mm}^3$ )	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2 ( $1.000$ a $1.499/\text{mm}^3$ )	$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
3 ( $500$ a $999/\text{mm}^3$ )	Omitir la dosis hasta que se resuelva a $\leq$ grado 2, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
4 ( $< 500/\text{mm}^3$ )	Omitir la dosis hasta que se resuelva a $\leq$ grado 2, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
<b>Fiebre neutropénica</b> (neutropenia grado 4 y fiebre $\geq$ grado 2) (NCI)	Omitir la dosis hasta que se resuelva, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
<b>Otras toxicidades hematológicas</b>	Las modificaciones de la dosis por leucopenia, trombocitopenia y anemia durante el ciclo terapéutico y al comienzo de los ciclos posteriores también se basan en los criterios de toxicidad NCI y son las mismas que las recomendadas para neutropenia.		
<b>Diarrea</b>			
1 (2-3 deposiciones/día $>$ pre-tx) <sup>(c)</sup>	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2 (4-6 deposiciones/día $>$ pre-tx)	$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (7-9 deposiciones/día $>$ pre-tx)	Omitir la dosis hasta que se resuelva a $\leq$ grado 2, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
4 ( $\geq 10$ deposiciones/día $>$ pre-tx).	Omitir la dosis hasta que se resuelva a $\leq$ grado 2, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
<b>Otras toxicidades no hematológicas</b> <sup>(a)</sup>			
1	Mantener el nivel de	Mantener el nivel	Mantener el nivel

  
 Daniel Ziegler  
 Director Técnico  
 M.P. 13787

006



	dosis	de dosis	de dosis
2	↓ 25 mg/m <sup>2</sup>	↓ 25 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
3	Omitir la dosis hasta que se resuelva a ≤ grado 2, luego ↓ 25 mg/m <sup>2</sup>	↓ 25 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
4	Omitir la dosis hasta que se resuelva a ≤ grado 2, luego ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>

Ref.: (a) Todas las modificaciones de dosis se basarán en la peor toxicidad anterior; (b) Instituto Nacional del Cáncer – Criterios de Toxicidad Comunes; (c) previo al tratamiento; (d) no incluye alopecia, anorexia

**Poblaciones especiales**

-Pacientes con deterioro de la función hepática: el uso de Irinotecan Glenmark en pacientes con disfunción hepática significativa no ha sido evaluado. La dosis en pacientes con bilirrubina > 2 mg/dL no puede recomendarse, dado que dichos pacientes no fueron incluidos en los ensayos clínicos.

-Pacientes con deterioro de la función renal: no se han realizado estudios en esta población. Por lo tanto, se deberá tener precaución en los pacientes con deterioro de la función renal. El uso de Irinotecan no está recomendado en pacientes en diálisis.

**MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Precauciones en la preparación y administración:** al igual que con otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos debe tenerse cuidado en el manipuleo y preparación de las soluciones para la infusión de Irinotecan Glenmark. Las precauciones que se sugieren incluyen:

- Uso de un gabinete de contención biológica durante la reconstitución y dilución de medicamentos parenterales, y de máscaras y guantes de cirugía descartables.
- Uso de técnicas apropiadas para prevenir la contaminación del medicamento, área de trabajo, y del operador durante la transferencia entre recipientes (incluyendo el entrenamiento apropiado del personal en esta técnica).
- Precaución y disposición apropiada de agujas, jeringas, viales, ampollas, y medicamentos en desuso.
- Si la solución de Irinotecan Glenmark se pone en contacto con la piel, lavar la piel inmediatamente y completamente con agua y jabón. Si el irinotecan se pone en contacto con las membranas mucosas lavar completamente con agua.

**Preparación de la solución para infusión:** observar el contenido del frasco para material particulado y repetir la observación cuando el producto sea extraído del frasco a la jeringa. Irinotecan Glenmark solución debe ser diluido antes de la infusión, en dextrosa al 5% (preferentemente) o cloruro de sodio al 0,9% para inyección hasta una concentración final de aproximadamente 0,12 a 2,8 mg/mL. En la mayoría de los ensayos clínicos, el irinotecan fue administrado en 250 a 500 mL de dextrosa al 5% para inyección. La solución es estable, física y

  
 Daniel Ziegler  
 Director Técnico  
 M.P. 13787

2

0054



químicamente, durante 24 horas a temperatura ambiente (aproximadamente 25° C) y con luz fluorescente ambiente. Las soluciones diluidas en dextrosa al 5% para inyección, y almacenadas a temperatura refrigerada (aproximadamente de 2° C a 8° C), y protegidas de la luz, son física y químicamente estables por 48 horas. No se recomienda la refrigeración de mezclas usando cloruro de sodio al 0,9% para inyección, debido a la baja y esporádica incidencia de partículas visibles.

**El congelamiento del irinotecan o de las mezclas preparadas con el mismo puede dar como resultado la precipitación de la droga, por lo que debe ser evitado.**

Debido a la posible contaminación microbiológica durante la dilución, se aconseja usar la mezcla preparada con dextrosa 5% para inyección dentro de las 24 horas, si es refrigerado (2° C a 8° C). En el caso de mezclas preparadas con dextrosa 5% para inyección, o cloruro de sodio al 0,9% para inyección, las soluciones deben ser usadas dentro de las 6 horas si se mantiene a temperatura ambiente (15° C a 30° C).

No se debería agregar a la solución otras drogas. Antes de la administración, los productos de drogas parenterales deben ser inspeccionados visualmente para material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y recipiente lo permitan.

### CONTRAINDICACIONES

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

### ADVERTENCIAS

**General:** fuera de un ensayo clínico bien diseñado, la inyección de Irinotecan Glenmark no debe emplearse en combinación con el régimen de la "Clínica Mayo" de 5-FU/LV (administrados durante 4 a 5 días consecutivos cada cuatro semanas) por los informes de mayor toxicidad, incluso fallecimientos por toxicidad. Irinotecan Glenmark debería ser utilizado en la forma recomendada (ver **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

**Administración:** Irinotecan Glenmark debe administrarse exclusivamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos contra el cáncer. Solo es posible resolver rápidamente las complicaciones cuando existen medios adecuados de diagnóstico y tratamiento.

Irinotecan Glenmark solo debe prescribirse en los siguientes casos una vez que se hayan ponderado los beneficios esperados en función de los posibles riesgos terapéuticos:

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

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

0064



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

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

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

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

**Hematológicas:** comúnmente el irinotecan causa neutropenia, leucopenia y anemia, algunas de las cuales pueden ser severas y, por ello, no se debe usar en pacientes con insuficiencia severa de la médula ósea. La trombocitopenia seria es poco común. En los ensayos clínicos, la frecuencia de neutropenia grado 3 o 4 del NCI fue significativamente mayor en los pacientes que habían recibido previamente irradiación pélvica/abdominal, que en los pacientes que no habían sido expuestos a esta irradiación. Los pacientes con niveles basales de bilirrubina sérica total de 1,0 mg/dL o más, también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de neutropenia grado 3 o 4 en el primer ciclo de la terapia, que los pacientes con niveles de bilirrubina por debajo de 1,0 mg/dL. No hubo diferencias significativas entre la edad y el sexo en la frecuencia de neutropenia grado 3 ó 4.

**Diarrea:** Irinotecan Glenmark puede formas de diarrea temprana o tardía, que parecen ser mediadas por diferentes mecanismos. La diarrea temprana (durante o dentro de las 8 horas de la administración de irinotecan), es de tipo colinérgica. Puede ser severa pero es generalmente transitoria. Puede estar acompañada por rinitis, sudoración de manos y pies, lagrimeo, miosis, salivación aumentada y

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

0064



calambres abdominales. Esta puede ser mejorada o abolida por la administración de atropina (ver **PRECAUCIONES**).

La diarrea tardía (luego de las 8 horas de la administración de irinotecan) puede ser prolongada, conducir a deshidratación y desequilibrio de electrolitos o sepsis, y puede comprometer la vida. Debe ser tratada inmediatamente con loperamida al primer episodio de heces sueltas o poco formadas o el inicio de movimientos del intestino más frecuentes que los esperados para el paciente. El régimen de dosis recomendado para loperamida es de 4 mg en el primer inicio de la diarrea tardía y después 2 mg cada 2 horas hasta, por lo menos, un período de ausencia de diarrea no menor a 12 horas. Durante la noche, el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. No se recomienda la loperamida por más de 48 horas consecutivas en estas dosis, por el riesgo de íleo paralítico, ni en menos de 12 horas. No se recomienda la pre-medicación con loperamida.

Los pacientes con diarrea deben ser monitoreados y recibir fluidos y reemplazo de electrolitos en caso de deshidratación y recibir antibióticos si desarrollan fiebre, íleo 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); vómitos asociados a diarrea tardía; diarrea que persista durante > 48 horas después del inicio de tratamiento con loperamida en altas dosis.

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

**Enfermedad inflamatoria intestinal crónica y/o obstrucción intestinal:** no se deberá tratar a los pacientes con irinotecan hasta tanto se resuelva la obstrucción intestinal.

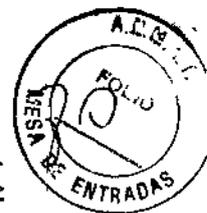
**Náuseas y vómitos:** el irinotecan es emetogénico. Las náuseas y vómitos pueden ser graves y generalmente se producen al poco tiempo después de la infusión de irinotecan. Se recomienda que los pacientes reciban agentes anti-eméticos como medicación previa. Los agentes anti-eméticos deben administrarse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

**Mielosupresión:** se han informado casos de muerte debido a sepsis luego de una neutropenia severa en pacientes tratados con irinotecan, por lo cual no debe administrarse a pacientes con mielosupresión severa. Si se produce fiebre neutropénica o si la cantidad de neutrófilos absolutos disminuye por debajo de

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

2

0064



1.000/mm<sup>3</sup>, la terapia con irinotecan debe ser interrumpida temporalmente. Luego de que el paciente se recupere, con un recuento absoluto de neutrófilos  $\geq$  1.000/mm<sup>3</sup>, las dosis posteriores de Irinotecan Glenmark deben ser reducidas dependiendo del nivel de neutropenia observada (ver **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN**). La administración de rutina de un factor estimulante de colonias no es necesaria, pero puede considerarse necesario el uso en pacientes que experimenten neutropenia significativa.

Los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1\*28 (UGT1A1 genotipo 7/7) se encuentran en alto riesgo de neutropenia luego del inicio del tratamiento con Irinotecan Glenmark. La incidencia de neutropenia grado 4 observada en ensayo clínico, utilizado como agente único fue del 50% en homocigotos y 12,5% en heterocigotos, mientras que cuando fue estudiado en combinación con 5-FU/LV, fue del 4,5% y 5,3%, respectivamente. No se observó neutropenia grado 4 en pacientes homocigotas para el alelo de tipo salvaje (UGT1A1 genotipo 6/6) en los ensayos como agente único, y la incidencia fue del 1,8% en los ensayos de combinación con 5-FU/LV.

Cuando se administra en combinación con otros agentes, o como agente único, una reducción en la dosis inicial de Irinotecan Glenmark de al menos un nivel debe ser considerada para los pacientes que se sabe son homocigotas para el alelo UGT1A1\*28, sin embargo, la reducción de la dosis precisa en esta población de pacientes no se conoce y las modificaciones de dosis siguientes deben considerarse, basado en la tolerancia de cada pacientes al tratamiento.

**Hipersensibilidad:** se han observado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen reacciones anafilácticas o anafilactoides severas.

**Efecto inmunodepresor / aumento de la susceptibilidad a infecciones:** la administración de vacunas vivas o atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluido el irinotecan, puede resultar en infecciones serias o fatales. La vacunación con una vacuna viva debe evitarse en pacientes que reciben irinotecan. Las vacunas a virus muertos o inactivados pueden administrarse, sin embargo, la respuesta a tales vacunas podría verse disminuida.

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

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

Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

0064



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

## PRECAUCIONES

### General

-Monitoreo del paciente: antes de cada dosis de irinotecan se recomienda un monitoreo del recuento total y diferencial de glóbulos blancos, hemoglobina y recuento de plaquetas, y repetir según sea necesario.

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

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

-Medicación previa con anti-eméticos: Irinotecan Glenmark es emetogénico. Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con agentes anti-eméticos. En los estudios clínicos la mayoría de los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona dada junto con otro tipo de agente anti-emético (ej. bloqueante 5-HT<sub>3</sub>). Los agentes anti-eméticos deben ser dados el día del tratamiento comenzando por lo menos 30 minutos antes de ser administrado Irinotecan Glenmark. Los médicos también considerarán dispensar a los pacientes un régimen anti-emético para un uso posterior, si es necesario.

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

-Aparato respiratorio: se han observado casos de disnea grados 3 ó 4, según la clasificación del NCI. Se desconoce en qué grado pueden haber contribuido a la disnea el compromiso pulmonar maligno u otras neumopatías pre-existentes. La enfermedad pulmonar intersticial es rara durante el tratamiento con irinotecan. La neumopatía intersticial puede ser fatal. Los factores de riesgo posiblemente relacionados con el desarrollo de neumopatía intersticial son neumopatía pre-existente, uso de medicamentos neumotóxicos, radioterapia y factores estimulantes de colonias. Los pacientes que presentan factores de riesgo deben

  
Daniel Zieg  
Director Técnico  
M.P. 13787

d

0064



ser monitoreados exhaustivamente para detectar posibles síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con irinotecan.

-Otras: como este medicamento contiene sorbitol, no es apto para pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

### **Poblaciones especiales**

-Pacientes con riesgo especial: se deberá extremar las precauciones al controlar los efectos de Irinotecan Glenmark en pacientes ancianos (> 65 años) y en los que hubieran recibido antes irradiación pélvica abdominal (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

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

### Interacciones medicamentosas

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

-Agentes antineoplásicos: los efectos adversos de Irinotecan Glenmark podrían ser exacerbados por otros agentes antineoplásicos con efectos adversos similares como mielosupresión o diarrea. Los pacientes que hubieran sido irradiados en la zona pélvica/abdominal presentan un mayor riesgo de mielosupresión severa, después de la administración de Irinotecan Glenmark. Si bien la administración de irinotecan, conjuntamente con la irradiación no ha sido estudiada en forma adecuada, no se recomienda la aplicación conjunta de ambos tratamientos.

-Dexametasona: se ha informado linfocitopenia en pacientes que reciben irinotecan y es posible que la administración de dexametasona como profilaxis anti-emética pueda aumentar la posibilidad de este efecto. No obstante, no se han

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

d



observado infecciones oportunistas serias, y ninguna complicación ha sido atribuida específicamente a la linfocitopenia. En pacientes que reciben irinotecan, se ha informado hiperglucemia. Generalmente se ha observado en pacientes con diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa previa a la administración de irinotecan. Es probable que la dexametasona administrada como profilaxis antiemética contribuya a la hiperglucemia en algunos pacientes.

*-Proclorperazina:* la incidencia de acatisia en pruebas clínicas fue mayor cuando la proclorperazina fue administrada el mismo día que el irinotecan (8,5%) que cuando los medicamentos fueron administrados en días separados (1,3%). El 8,5% de incidencia está dentro del rango informado cuando se administra proclorperazina como premedicación para otras quimioterapias.

*-Laxantes:* es esperado que el uso de laxantes durante la terapia con irinotecan, empeore la incidencia o severidad de diarrea, pero esto no ha sido estudiado.

*-Diuréticos:* en vista a los riesgos potenciales de deshidratación secundaria a los vómitos y/o diarreas inducidas por el irinotecan, el médico quizás prefiera suspender los diuréticos durante la dosis de irinotecan y ciertamente durante los períodos de vómitos y diarrea.

*-Anticonvulsivantes:* la administración concomitante de anticonvulsivantes inductores de la isoforma CYP3A4 del citocromo P450 (ej. carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) reduce la exposición al SN-38. Se debe analizar la posibilidad de reemplazarlos o de comenzar a administrar anticonvulsivantes no inductores de la enzima como mínimo, una semana antes de comenzar la administración del irinotecan en aquellos pacientes que requieran tratamiento anticonvulsivantes.

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

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

*-Sulfato de atazanavir:* la co-administración de sulfato de atazanavir, un inhibidor del CYP3A4 y del UGT1A1, podría aumentar la exposición sistémica al SN-38, el metabolito activo del irinotecan. Los médicos deben tenerlo en cuenta cuando co-administren estos dos medicamentos.

*-Bevacizumab:* los resultados de un estudio destinado a evaluar la interacción medicamentosa no demostraron efecto significativo del bevacizumab en la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo SN-38.

-Alteraciones de los valores de laboratorio: no hay interacciones conocidas entre el irinotecan y las pruebas de laboratorio.

Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787



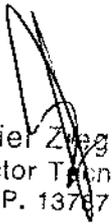
-Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos en la fertilidad: no se han realizado estudios a largo plazo de carcinogenicidad con irinotecan. No obstante, se administraron en ratas dosis intravenosas de 2 mg/kg o 25 mg/kg de irinotecan, una vez por semana durante 13 semanas y luego fueron observados durante 91 semanas. En estas condiciones, hubo una significativa tendencia lineal a la dosis en cuanto a la incidencia combinada de pólipos estromales endometriales del cuerno uterino y sarcomas estromales endometriales. En el test de Ames, ni el irinotecan ni SN-38 fueron mutagénicos. El irinotecan fue clastogénico tanto en ensayos *in vitro* (aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster Chino) como *in vivo* (ensayos de micronúcleos en ratones).

En ratas y conejos, no fue observado ningún efecto adverso significativo sobre la fertilidad ni en el rendimiento reproductivo general después de la administración intravenosa de irinotecan en dosis de hasta 6 mg/kg/día. No obstante se observó atrofia de órganos reproductivos masculinos después de dosis diarias múltiples de irinotecan en roedores de 20 mg/kg y en perros de 0,4 mg/kg.

La radioactividad relacionada al irinotecan-<sup>14</sup>C atravesó la placenta de ratas luego de la administración IV de 10 mg/kg (la cual en estudios separados produjo una  $C_{max}$  y un ABC de irinotecan de alrededor de 3 y 0,5 veces, respecto de los valores correspondientes a pacientes administrados con 125 mg/m<sup>2</sup>). El irinotecan fue teratogénico en ratas a dosis > 1,2 mg/kg/día (la cual en estudios separados produjo una  $C_{max}$  y un ABC de irinotecan de alrededor de 2/3 y 1/40 respecto de los valores correspondientes a pacientes administrados con 125 mg/m<sup>2</sup>), y en conejos a 6,0 mg/kg por día (alrededor de la mitad de la dosis humana semanalmente recomendada sobre una base de mg/m<sup>2</sup>). Los efectos teratogénicos incluyeron una variedad de anomalías viscerales, externas y óseas. El irinotecan administrado en ratas madres por un período luego de la organogénesis y durante el destete, a dosis de 6 mg/kg/día causó una disminución en la capacidad de aprendizaje y disminución del peso corporal de las crías hembras.

-Embarazo: el irinotecan es un medicamento de categoría D de riesgo en embarazo. El irinotecan puede causar daño fetal cuando se administra a una embarazada. No se han realizado estudios adecuados y controlados con irinotecan en mujeres embarazadas. Si el medicamento se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, la paciente debe ser alertada de los peligros potenciales que corre el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas sobre la necesidad de evitar el embarazo durante el tratamiento con Irinotecan Glenmark.

-Lactancia: apareció radioactividad en la leche de rata dentro de los 5 minutos de la administración IV de irinotecan radiomarcado y fue concentrado hasta 65 veces más que en el plasma al cabo de 4 horas de su administración. Dado que muchos medicamentos son excretados en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en niños que son amamantados, se recomienda interrumpir el amamantamiento durante la terapia con irinotecan.

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

0064



-Empleo en pediatría: la farmacocinética del irinotecan no ha sido estudiada en la población pediátrica. La seguridad y eficacia del irinotecan en los pacientes pediátricos no ha sido establecida.

-Empleo en ancianos: en estos pacientes deben aplicarse específicas recomendaciones de dosificación, dependiendo del régimen utilizado (ver **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN**).

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

### **REACCIONES ADVERSAS**

En tres estudios clínicos con el régimen de 100 a 125 mg/m<sup>2</sup> semanales como agente único, 304 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto que han recurrido o progresado luego de la terapia con 5-FU fueron tratados con irinotecan, 17 de los pacientes murieron dentro de los 30 días de la administración de irinotecan, en cinco casos (1,6%) las muertes estuvieron potencialmente relacionadas a la droga. Estos pacientes experimentaron una constelación de eventos médicos que incluyeron efectos conocidos del irinotecan. La fiebre neutropénica, definida como neutropenia de grado 4 y fiebre de grado 2 o mayor, se produjo en otros nueve (3%) pacientes. Estos pacientes se recuperaron con cuidados de soporte. Ochenta y un pacientes (26,6%) fueron hospitalizados por eventos juzgados relacionados a la administración del irinotecan. Las razones principales para la hospitalización relacionada a la droga fueron diarrea, con o sin náuseas y/o vómitos (18,4%), neutropenia/leucopenia con o sin diarrea y/o fiebre (8,2%) y náuseas y/o vómitos (4,9%). Los ajustes en la dosis de irinotecan fueron realizados durante el tratamiento y para ciclos posteriores basados en la tolerancia individual. Las razones más frecuentes para la reducción de dosis fueron: diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece (4,3%) pacientes interrumpieron el tratamiento con irinotecan debido a reacciones adversas.

En dos estudios clínicos en los cuales se administró irinotecan a un régimen de 300 a 350 mg/m<sup>2</sup> una vez cada tres semanas como agente único, participaron un total de 316 pacientes con cáncer colorrectal metastásico cuya enfermedad había progresado después del tratamiento previo con 5-FU. Tres (1%) muertes estuvieron potencialmente relacionadas con el tratamiento con irinotecan y se atribuyeron a infección neutropénica, diarrea de grado 4 y astenia, respectivamente. Se registraron hospitalizaciones a causa de eventos adversos serios, relacionados o no con la administración del irinotecan, en al menos una vez en el 60% de los pacientes que recibieron el irinotecan y el 8% de los pacientes tratados con irinotecan suspendió el tratamiento a causa de los eventos adversos.

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

En la tabla 6 se detalla por órgano y sistema y en orden decreciente de frecuencia los eventos adversos relacionados al medicamento (grados 1 a 4) y que se informaron en > 10% de los 304 pacientes que participaron en los tres estudios en los que se administró el régimen de dosis semanal.



Tabla 6. Eventos adversos de grado 1 a 4 relacionados con el medicamento observados en > 10% de los pacientes que participaron de los estudios clínicos

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

En las tablas 8 a 10 se detallan los eventos adversos de grado 3 ó 4 que se informaron en los estudios clínicos realizados con los regimenes de dosis semanales y una vez cada 3 semanas (n=620),

Tabla 8. Eventos adversos de grado 3 ó 4 relacionados con el medicamento observados en > 10% de los pacientes que participaron de los estudios clínicos

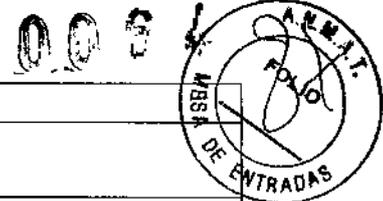
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	diarrea tardía, náuseas, cólicos/dolores abdominales
<i>Trastornos de la sangre y sistema linfático</i>	leucopenia, neutropenia
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	alopecia

Tabla 9. Eventos adversos de grado 3 ó 4 relacionados con el medicamento observado en el 1% al 10% de los pacientes que participaron de los estudios clínicos

<i>Infecciones e infestaciones</i>	infección
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	vómitos, diarrea temprana, constipación, anorexia, mucositis
<i>Trastornos de la sangre y</i>	anemia, trombocitopenia

Daniel Z...  
 Director Técnico  
 M.P. 1375

d



<i>sistema linfático</i>	
<i>Trastornos generales y en el lugar de aplicación</i>	astenia, fiebre, dolor
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>	deshidratación, hipovolemia
<i>Trastornos hepato-biliares</i>	bilirrubinemia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	disnea
<i>Laboratorio</i>	aumento de creatinina

Tabla 10. Eventos adversos de grado 3 ó 4 relacionados con el medicamento observados en < 1% de los pacientes que participaron de los estudios clínicos

<i>Infecciones e infestaciones</i>	sepsis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	trastornos rectales, moniliasis gastrointestinal
<i>Trastornos de la sangre y sistema linfático</i>	escalofríos, malestar general
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>	pérdida de peso, hipokalemia, hipomagnesemia
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	rash, signos cutáneos
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Anomalías en la marcha, confusión, cefalea
<i>Trastornos cardíacos</i>	Hipotensión, síncope, trastornos cardiovasculares
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Infección urinaria
<i>Trastornos reproductivos y mamarios</i>	Dolor mamario
<i>Laboratorio</i>	Aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la GGT

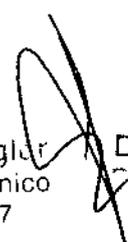
Además se han informado los siguientes eventos adversos relacionados con el medicamento en los estudios clínicos, pero no cumplen con los criterios antes definidos de > 10% de eventos grados 1 a 4 o grados 3 ó 4 relacionados con el medicamento: rinitis, hipersalivación, miosis, lagrimeo, diaforesis,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

### Farmacovigilancia post-comercialización

-*Trastornos cardíacos*: se han observado eventos de isquemia miocárdica luego de la terapia con irinotecan, sobre todo en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente, otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardíaca o que habían recibido terapia citotóxica previa (ver también tabla 7).

-*Gastrointestinales*: se han informado casos infrecuentes de obstrucción intestinal, íleo, megacolon o hemorragia gastrointestinal y raros casos de colitis, incluso tiflitis, colitis isquémica y ulcerosa. En algunos casos, la colitis se complicó con

Daniel Ziegler  
 Director Técnico  
 M.P. 13787



Daniel Ziegler  
 Director Técnico

d

006



ulceración, hemorragia, íleo o infección. También se han informado casos de íleo sin colitis previa. Se han informado casos de perforación intestinal. Han sido observados raros casos de pancreatitis sintomática o elevación asintomática de enzimas pancreáticas.

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

-*Trastornos del sistema inmunológico*: se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluso reacciones anafilácticas severas o anafilactoides (ver **ADVERTENCIAS**).

-*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo*: se han informado efectos precoces, tales como contracción muscular o calambres y parestesia.

-*Trastornos del sistema nervioso*: se han informado casos de trastornos del habla, generalmente transitorios, en algunos casos, el evento fue atribuido al síndrome colinérgico observado durante o inmediatamente después de la infusión.

-*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales*: la enfermedad pulmonar intersticial es poco común durante el tratamiento. Se han informado efectos precoces, tales como disnea. También se ha reportado la ocurrencia de hipo.

-*Análisis de laboratorio*: se han informado casos de hiponatremia, generalmente relacionados con la diarrea y los vómitos. Raramente se han informado elevaciones en los niveles séricos de transaminasas (AST y ALT) sin metástasis hepática progresiva.

### INFORMACIÓN QUE SE DEBE ADVERTIR AL PACIENTE

Se debe informar a los pacientes de los efectos tóxicos durante el tratamiento con Irinotecan Glenmark, especialmente de sus manifestaciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos, calambres abdominales y diarrea. Cada paciente debería ser instruido de tener loperamida disponible y comenzar con el tratamiento para diarrea tardía (luego de las 24 horas de la administración de irinotecan) al primer episodio de deposiciones blandas o al comienzo de los movimientos intestinales más frecuentes que los normalmente esperados por el paciente. El régimen de dosis usado en pruebas clínicas para loperamida consistió en lo siguiente: 4 mg al comienzo de diarrea tardía y luego 2 mg cada dos horas hasta que se detenga la diarrea por al menos 12 horas (Nota: este régimen de dosis excede la dosis recomendada usualmente para loperamida). El uso de loperamida a las dosis mencionadas no se recomienda durante períodos mayores a 48 horas consecutivas, debido al riesgo de íleo paralítico. Durante la noche el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas y deberá informar al médico si se produce diarrea. No se recomienda la pre-medicación con loperamida.

El uso de laxantes debería ser evitado debido al potencial para exacerbar la diarrea. Los pacientes deben consultar al médico previo al uso de cualquier laxante.

Daniel Zieg.  
Director Técnico  
M.P. 13787

J



El paciente deberá informar al médico ante la aparición de diarrea por primera vez durante el tratamiento; heces negras o sanguinolentas; incapacidad de ingerir líquidos por vía oral debido a náuseas o vómitos, incapacidad de controlar la diarrea en el término de 24 horas, fiebre o evidencia de infección o cuando se observen síntomas de deshidratación tales como desmayos, aturdimiento o mareos luego de la administración del irinotecan.

Los pacientes deben ser alertados sobre la posibilidad de alopecia.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

En los ensayos de fase I se administraron dosis únicas de hasta 345 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan a pacientes con distintos tipos de cáncer. Dosis únicas de hasta 750 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan se han administrado en otros ensayos y las reacciones adversas en estos pacientes fueron similares a los informados con las dosis y regímenes recomendados. No existe un antídoto conocido para la sobredosis de irinotecan. Se deberían tomar máximos cuidados de soporte para prevenir la deshidratación debido a la diarrea y tratar cualquier complicación infecciosa.

Se observó letalidad después de la administración de una dosis única de irinotecan intravenosa de aproximadamente 111 mg/kg en ratones y 73 mg/kg en ratas (aproximadamente 2,6 y 3,4 veces la dosis recomendada en humanos de 125 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente), la muerte fue precedida por cianosis, temblores, distrés respiratorio y convulsiones.

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

***Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez*** (011) 4962-6666/2247

***Hospital Dr. A. Posadas*** (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

***Hospital Pedro de Elizalde*** (011) 4300-2115 / 4362-6063

***Hospital Dr. Juan A. Fernández*** (011) 4808-2655

### **PRESENTACION**

IRINOTECAN GLENMARK 100 mg x 1 frasco ampolla.

IRINOTECAN GLENMARK 40 mg x 1 frasco ampolla.

**CONSERVAR ENTRE 15° Y 30° C Y PROTEGIDO DE LA LUZ.  
NO CONGELAR.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO**

Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

**ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O  
MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO**



Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T)  
Certificado N°: 50.199  
Última revisión: Septiembre del 2014.

Elaborado en  
**Glenmark Generics S.A.**  
Calle 9 Ing. Meyer Oks N° 593  
Parque Industrial Pilar  
(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina  
T +54 0230-4529555  
[www.glenmark-generics.com](http://www.glenmark-generics.com)  
Dirección técnica: Daniel Ziegler - Farmacéutico

*Idem para los elaboradores alternativos: Laboratorios IMA S.A.I.C. y QUALITY PHARMA S.A*

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

000000



## Información para el Paciente

Este folleto es un resumen y no le dirá todo sobre IRINOTECAN GLENMARK. Comuníquese con su médico si tiene alguna pregunta sobre el medicamento.

Este folleto proporciona información útil acerca de su medicamento. Por favor, léalo detenidamente antes de empezar su tratamiento con IRINOTECAN GLENMARK.

Es importante recordar que otros médicos, farmacéuticos o enfermeros con las que pueda entrar en contacto pueden no estar totalmente familiarizados con su condición o con todos los efectos secundarios de los tratamientos que usted reciba. Por esta razón, es importante que mantenga esta información con usted y compártala con su médico de familia, enfermera de atención domiciliaria, médico de la sala de emergencia u otro personal médico que pueda estar ayudándolo.

### ACERCA DE ESTE MEDICAMENTO

#### ¿Para qué se utiliza este medicamento?

IRINOTECAN GLENMARK (irinotecan clorhidrato trihidrato para inyección) es un medicamento de quimioterapia (medicamento utilizado para tratar el cáncer), que se utiliza:

- en combinación con otros medicamentos para tratar el cáncer del colon y recto que se han diseminado a otras áreas del cuerpo;
- como único medicamento para tratar el cáncer de colon y recto que se han diseminado a otras áreas del cuerpo y que no pudieron ser tratados en forma eficaz con terapia basada en 5-fluorouracilo.

#### ¿Cómo actúa?

IRINOTECAN GLENMARK, como la mayoría de los agentes de quimioterapia, actúa matando a las células que se dividen rápidamente, tales como las células cancerosas. En algunos tipos de cáncer, la quimioterapia puede ser utilizada para reducir el tamaño del tumor, o detener su crecimiento.

#### ¿Cuándo no se debería utilizar?

No utilice IRINOTECAN GLENMARK si:

- usted es alérgico al producto o a cualquiera de sus ingredientes (ver más abajo);
- usted tiene intolerancia hereditaria a la fructosa.

IRINOTECAN GLENMARK no debe utilizarse con determinados antimicóticos (por ejemplo, ketoconazol, fluconazol, itraconazol).

#### ¿Cuál es el ingrediente medicinal de este medicamento?

Cada mL de IRINOTECAN GLENMARK contiene 20 mg de irinotecan clorhidrato trihidrato.

#### ¿Cuáles son los ingredientes no medicinales de este medicamento?

IRINOTECAN GLENMARK también contiene ácido láctico y sorbitol, y puede contener hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (utilizado para ajustar el pH).

#### ¿Cómo es el aspecto del preparado medicinal?

IRINOTECAN GLENMARK se suministra como una solución estéril, de un color amarillo claro y pálido, en viales de un solo uso.

Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

0064



## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Advertencias y Precauciones Importantes

IRINOTECAN GLENMARK debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer. Los efectos secundarios graves con el uso de IRINOTECAN GLENMARK incluyen:

- Las formas temprana y tardía de la diarrea severa que pueden amenazar a la vida, ya que pueden llevar a la deshidratación (pérdida de líquidos) y desequilibrio de electrolitos (sal).
- Inflamación del intestino (colitis y tiflitis), la falta de movimiento intestinal (íleo), o un agujero en la pared del intestino delgado o intestino grueso (perforación intestinal).
- Disminución de la producción de células sanguíneas que resulta en neutropenia (bajo nivel sanguíneo de células inmunes).

ANTES de utilizar IRINOTECAN GLENMARK comente a su médico o farmacéutico si cualquiera de los siguientes se aplica a usted:

- Si tiene bajos niveles de células de la sangre debido a una disminución de la capacidad de la médula ósea para producir células sanguíneas.
- Si usted tiene enfermedad del hígado o de los pulmones.
- Si usted tiene una enfermedad del corazón, ataque cardíaco reciente, o latidos irregulares del corazón.
- Si está tomando otros medicamentos (incluyendo laxantes, diuréticos) o ha sido tratado previamente con IRINOTECAN GLENMARK u otros medicamentos contra el cáncer.
- Si usted está tomando antibióticos, antimicóticos (por ejemplo, ketoconazol), medicamentos para el corazón (bloqueadores del canal de calcio), anticonvulsivos (por ejemplo, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina), sulfato de atazanavir (un medicamento contra el HIV), o productos naturales para la salud.
- Si usted tiene diarrea, estreñimiento o problemas para comer y beber.
- Si hay alguna posibilidad de que pueda quedar embarazada, pregunte a su médico sobre el uso de métodos anticonceptivos para prevenir el embarazo durante su tratamiento con IRINOTECAN GLENMARK. Dígame a su médico de inmediato si queda embarazada durante el tratamiento. IRINOTECAN GLENMARK puede provocar daño al niño no nacido.
- Si usted ha estado alimentando a su hijo por el pecho, debe dejar de amamantar antes de iniciar el tratamiento con IRINOTECAN GLENMARK. Pídale al médico de su bebé para recomendar una fórmula que fuese mejor para su bebé.
- Si usted desea tener un bebé en el futuro.
- Si usted tiene colitis (inflamación del intestino) / íleo (falta de movimiento intestinal).
- Si usted está recibiendo o ha sido sometido previamente a tratamiento de radiación.
- Si usted tiene diabetes.

Los hombres que reciben tratamiento con irinotecan deben conversar con su médico acerca de los métodos anticonceptivos eficaces.

Antes de utilizar IRINOTECAN GLENMARK, hable con su médico para entender los tipos de pruebas que se necesitarán antes y durante el tratamiento. Su médico ordenará exámenes de sangre para revisar su conteo sanguíneo (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas), la función del corazón y el hígado, rayos X u otras pruebas. Estas pruebas ayudarán a su médico a determinar su condición antes y durante el tratamiento.

Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

0

**¿Voy a poder trabajar?**

Algunas personas trabajan a tiempo completo, mientras que otros trabajan a tiempo parcial o esperan a que su tratamiento de quimioterapia se acabe antes de regresar a trabajar. Depende del tipo de trabajo que tiene y los efectos secundarios que experimente.

**¿Voy a poder conducir y operar máquinas?**

Muchos de los efectos secundarios de IRINOTECAN GLENMARK como la fatiga y cambios en la visión podrían afectar su capacidad de conducir y operar maquinaria. Preste atención a cómo se ve afectado por la medicación y evite conducir, operar maquinaria o hacer cualquier otra actividad que requiera que usted esté alerta o tener visión precisa.

**¿Qué sucede después del tratamiento?**

Después de haber completado todos sus tratamientos de quimioterapia, su médico lo revisará en forma regular para asegurar que el cáncer no haya regresado.

**INTERACCIONES CON ESTE MEDICAMENTO**

Algunos medicamentos (de venta bajo receta y de venta libre), hierbas medicinales y los alimentos pueden aumentar la gravedad de los efectos secundarios causados por IRINOTECAN GLENMARK o pueden disminuir la eficacia de IRINOTECAN GLENMARK.

Hable con su médico acerca de estos u otros medicamentos que esté tomando antes de comenzar el tratamiento con IRINOTECAN GLENMARK:

- antibióticos (por ejemplo, ciprofloxacina, norfloxacina, claritromicina, eritromicina, azitromicina, rifampicina);
- antimicóticos (por ejemplo, ketoconazol, fluconazol, itraconazol);
- medicamentos para el corazón (por ejemplo, bloqueadores de los canales de calcio, como verapamilo, diltiazem, nifedipina);
- medicamentos anticonvulsivantes (antiepilépticos) (por ejemplo, fenitoína, fenobarbital y carbamazepina);
- sulfato de atazanavir (un medicamento contra el HIV).

Algunas medicinas / suplementos a base de hierbas, como la hierba de San Juan, podrían potencialmente hacer que IRINOTECAN GLENMARK sea menos eficaz en el tratamiento de su cáncer. Converse con su médico acerca de cualquier medicamento a base de hierbas / suplementos que usted esté tomando.

No beba jugo de pomelo cuando este en tratamiento con IRINOTECAN GLENMARK.

**USO ADECUADO DE ESTE MEDICAMENTO****Dosis habitual:**

Su médico determinará la dosis y la duración de su tratamiento basado en sus metas de tratamiento, los medicamentos que recibe, y cómo su cuerpo responde a los medicamentos.

Generalmente, la quimioterapia se administra en ciclos que incluyen períodos de descanso entre los tratamientos. Los períodos de descanso le dan a su cuerpo la oportunidad de construir nuevas células saludables y reponer fuerzas antes de su próximo tratamiento. Es posible que reciba una dosis de IRINOTECAN GLENMARK cada semana durante cuatro semanas (el Día 1, 8, 15, 22 del ciclo), seguido de 2 semanas de descanso. O bien, puede recibir IRINOTECAN GLENMARK una vez cada 2 semanas (el Día 1, 15, 29 del ciclo), seguido de una 1 semana de descanso. O bien, puede recibir IRINOTECAN GLENMARK una vez cada 3 semanas. Su ciclo de tratamiento dependerá de su

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

0064



afección médica y de los otros medicamentos de quimioterapia que está recibiendo. No se salte ninguna dosis ni haga cambios en su tratamiento por su cuenta.

Es muy importante concurrir siempre a sus citas médicas o de laboratorio, según lo indicado por su médico.

### ¿Cómo se administra IRINOTECAN GLENMARK?

Usted recibe IRINOTECAN GLENMARK través de una vena en el brazo ("intravenosa"), por lo general en el hospital, departamento ambulatorio o clínica. Para administrar IRINOTECAN GLENMARK, su médico o enfermera le insertará una aguja fina o tubo de plástico (IV) en una vena, lo que permite que el líquido gotee dentro de la vena desde una bolsa de plástico.

Si usted está recibiendo muchos tratamientos durante varias semanas o meses, para su conveniencia, su médico puede insertar un catéter (tubo delgado) en una vena grande en su cuerpo y que se coloca allí por el tiempo que sea necesario. Los medicamentos son inyectados a través del catéter en lugar de directamente en una vena.

Por lo general toma alrededor de 90 minutos para inyectar IRINOTECAN GLENMARK. Sin embargo, es posible que usted reciba otros medicamentos antes o después de IRINOTECAN GLENMARK, por lo que todo su tratamiento puede durar más tiempo. Si usted está recibiendo un medicamento para prevenir las náuseas, es probable que tome primero dicho medicamento. Luego recibirá el resto de sus medicamentos intravenosos, incluyendo IRINOTECAN GLENMARK, uno a la vez.

### Sobredosis:

En caso de sobredosis, puede experimentar un aumento de los efectos secundarios. Si usted sospecha que hubo una sobredosis, consulte de inmediato con su médico o enfermera, o póngase en contacto con el centro hospitalario de emergencia o de tratamiento de intoxicaciones más cercano.

### **EFFECTOS SECUNDARIOS Y QUÉ HACER FRENTE A ELLOS**

Como todos los medicamentos, IRINOTECAN GLENMARK puede provocar efectos secundarios. Todas las personas reaccionan de manera diferente a la quimioterapia y no todas las personas experimentan todos los efectos secundarios.

Los medicamentos de quimioterapia actúan matando las células de más rápido crecimiento en el cuerpo, que incluyen las células cancerosas y algunas células normales. Las células normales que crecen muy rápidamente se encuentran en la médula ósea, revestimiento de la boca, estómago y el cabello. Puesto que estas células de rápido crecimiento pueden ser afectadas por los medicamentos de quimioterapia, esto puede conducir a efectos secundarios tales como diarrea. Los efectos secundarios más comunes son: recuento bajo de glóbulos blancos (que aumenta el riesgo de infección), bajo recuento de glóbulos rojos (anemia), náuseas y vómitos, y pérdida de cabello. Estos efectos secundarios generalmente desaparecen después de finalizar el tratamiento. Antes de su próximo ciclo de quimioterapia, su recuento de células blancas de la sangre normalmente aumenta y las nuevas células vuelven a crecer. Una vez que la quimioterapia está completamente finalizada, el pelo comenzará a crecer de nuevo.

Otros efectos secundarios, más raros, podría ser el ataque al corazón, accidente cerebrovascular o coágulo de sangre (tromboembolismo). Los tipos de efectos secundarios, la frecuencia con que se producen, y cuan malos pueden ser, podrían estar relacionados con la dosis de la quimioterapia o el régimen utilizado. Si usted está teniendo un problema con los efectos secundarios, consulte a su médico o enfermera. Ellos pueden sugerir medicamentos u otras formas de prevenir o aliviar su malestar.

Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

6



**Comente a su médico de inmediato si usted siente alguno de los siguientes síntomas durante su tratamiento o unas pocas horas después del tratamiento:**

- mocos líquidos por la nariz, ojos llorosos, más saliva en la boca.
- diarrea y/o calambres en el estómago.
- náuseas o vómitos.
- sudoración.
- flushing (su cara y cuello pueden sentirse calientes y estar enrojecidos).
- trastornos visuales.
- dolor o ardor durante la inyección.

No espere hasta que su tratamiento sea finalizado. Su médico le puede dar un medicamento para aliviar estos síntomas. También podría recibir un medicamento antes o después de los tratamientos futuros para prevenir estos síntomas.

**Comente a su médico de inmediato si usted siente alguno de los siguientes síntomas en cualquier momento luego de recibir IRINOTECAN GLENMARK:**

- diarrea por primera vez durante su tratamiento.
- heces negras o con sangre.
- síntomas de deshidratación (pérdida de líquidos), tales como desvanecimiento, mareo o desmayo. Su piel puede aparecer enrojecida, seca y pálida; usted puede no orinar mucho; usted puede sentirse irritable o confundido. Si tiene diarrea o está vomitando con frecuencia, puede deshidratarse.
- falta de aire junto con acumulación de líquido (por ejemplo, hinchazón en los tobillos).
- fiebre superior a 38 °C u otros signos de infección.
- dificultad para hablar, cambios en la voz y/o sensación de hormigueo o entumecimiento de la boca o la lengua.
- si usted no puede tomar líquidos por vía oral debido a las náuseas o vómitos, si ha estado vomitando durante más de 12 horas, o aún tiene náuseas o vómitos, aunque usted haya tomado un medicamento para controlarlo.
- si usted no puede mantener la diarrea bajo control dentro de las 24 horas.
- si usted ha tomado loperamida durante 24 horas y todavía tiene diarrea.
- si usted presenta moretones o sangrado fácil.
- si usted tiene un nuevo sarpullido en la piel o picazón.
- si usted tiene dolor en el lugar donde se inyectó IRINOTECAN GLENMARK.

#### **DIARREA**

La diarrea es un efecto secundario común de la quimioterapia que está recibiendo. IRINOTECAN GLENMARK puede causar tanto una forma temprana y tardía de la diarrea. La diarrea temprana ocurre durante o poco después de haber recibido IRINOTECAN GLENMARK. La diarrea tardía se produce luego de las 24 horas y se puede iniciar hasta varios días después de haber recibido IRINOTECAN GLENMARK. Si bien ambas formas pueden ser severas, la diarrea tardía puede convertirse en severa, con bastante rapidez, y puede resultar en pérdida de líquido corporal que requiera de hospitalización o llevar a una infección. Por esta razón, es importante que preste mucha atención a cada movimiento del intestino y utilizar los medicamentos proporcionados por su médico o enfermera de oncología para controlar los síntomas de la diarrea.

Usted tiene diarrea si las heces son suaves, sueltas o acuosas, aumentadas en número o si es difícil controlar su intestino debido a la urgencia de ir al baño. La loperamida es un medicamento para

Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

0064



ayudar a controlar la severidad de la diarrea. Usted debe comenzar a tomar loperamida inmediatamente a la primera señal de una deposición blanda o la primera aparición de movimientos intestinales más frecuentes de lo que usted normalmente esperaría. Sin embargo, nunca tome loperamida para prevenir la diarrea.

Usted debe tomar la loperamida de la siguiente manera: 4 mg (2 comprimidos) en la primera aparición de heces sueltas o diarrea y luego 2 mg (1 comprimido) cada 2 horas hasta que usted se encuentre sin diarrea por al menos 12 horas. Durante la noche, usted puede tomar 4 mg (2 comprimidos) de loperamida cada 4 horas. La dosis recomendada arriba para tratar su diarrea es más alta que la dosis usual de loperamida. Además, usted debe tratar de beber gran cantidad de líquidos claros (por ejemplo, agua, jugo de manzana, caldo, bebidas deportivas, refrescos sin gas) con el fin de evitar la deshidratación. No use loperamida durante más de 48 horas consecutivas.

La **diarrea asociada con náuseas y/o vómitos** necesita una atención especial. En esta circunstancia, los vómitos pueden evitar que usted tome los líquidos perdidos por la diarrea. Como resultado, usted podría estar en peligro de deshidratación grave que podría resultar en complicaciones serias e incluso la muerte. En caso de diarrea y vómitos que persisten por más de 12 horas, usted necesitará una evaluación para la reposición de líquidos por vía intravenosa ya que es poco probable que pueda mejorar por su cuenta.

La **diarrea en asociación con fiebre** también necesita de especial atención. La fiebre puede ser un signo de infección que podría resultar en complicaciones serias e incluso la muerte. Si usted tiene fiebre en asociación con la diarrea, usted va a necesitar de una pronta evaluación para terapia con antibióticos por vía intravenosa.

La **diarrea que dura más de 24 horas** durante el uso de loperamida es también una preocupación, incluso si usted no tiene náuseas, vómitos o fiebre. La diarrea prolongada puede ponerlo en riesgo de deshidratación o infección y puede requerir que usted reciba líquidos intravenosos y antibióticos. Si usted tiene diarrea que dura 24 horas, va a necesitar una evaluación. Dependiendo de las circunstancias, su médico puede pedirle que comience a tomar un antibiótico durante varios días con el fin de prevenir la infección que podría ser vista en asociación con la diarrea. Como alternativa, su médico puede querer que usted sea atendido en la clínica o una sala de emergencias.

### **NÁUSEAS Y VÓMITOS**

La cantidad de náuseas y vómitos varía mucho de persona a persona. Algunos tienen náuseas y vómitos leves, mientras que otros pueden tener náuseas y vómitos severos durante un corto tiempo después del tratamiento. Las náuseas y los vómitos pueden comenzar inmediatamente después de un tratamiento de quimioterapia o varias horas más tarde, y pueden durar varios días. Como se señaló anteriormente, los vómitos pueden llegar a ser muy graves, y usted puede perder líquido corporal, por lo que puede llegar a necesitar líquidos intravenosos u hospitalización. Además, los vómitos pueden hacer que sea difícil la toma de los medicamentos (como la loperamida para la diarrea).

Su médico le puede dar medicamentos para prevenir las náuseas o reducir su severidad.

Estos son algunos consejos que pueden ayudar a reducir las náuseas.

- coma comidas pequeñas o durante todo el día en lugar de 2 o 3 comidas grandes.
- coma alimentos que estén fríos o a temperatura ambiente.
- corte los alimentos que estén fritos, picantes, grasos o dulces.

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

0064



- manténgase alejado de los olores que le puedan molestar, tales como los olores de la cocina, humo del cigarrillo, humo de los coches o perfume.
- quédese sentado derecho en una silla después de comer - no se recueste durante por lo menos 2 horas.
- use ropa holgada, especialmente alrededor de la cintura.
- trate de beber líquidos claros (agua, refrescos diluidos, jugo de manzana y caldo) o chupar paletas de helado, cubitos de hielo, mentas o caramelos agrios (pero evite dulces ácidos si tiene llagas en la boca).
- coma algo ligero algunas horas antes de su tratamiento de quimioterapia.

Si estas sugerencias y los medicamentos que están tomando no funcionan, o si las náuseas y los vómitos se vuelven tan graves que usted no puede tomar medicamentos contra las náuseas u otros medicamentos, usted debe comunicarse con su médico o busque ayuda en una sala de emergencias.

### OTROS PROBLEMAS INTESTINALES

Se han observado casos de colitis, que pueden ir acompañados de dolor y/o presencia de sangre en las heces abdominal. Raramente se ha reportado íleo. Si usted experimenta cualquiera de ellos, por favor consulte a su médico.

### INFECCIÓN

Una semana o dos después de un ciclo de quimioterapia, su recuento de glóbulos blancos puede estar bajo. Este es el momento más peligroso para contraer una infección. Los glóbulos blancos defienden a su cuerpo contra las infecciones. Cuando hay muy pocos glóbulos blancos, puede que no haya suficiente para luchar contra una infección. Es importante conocer los signos de la infección para que pueda recibir tratamiento antes de que la infección se agrave. Los signos de infección incluyen:

- fiebre superior a 38 °C,
- escalofríos o sudoración,
- dolor de garganta o tos,
- enrojecimiento o hinchazón alrededor de un corte, herida o sitio del catéter,
- sensación de ardor al orinar,
- picazón vaginal inusual o secreción.

Su médico puede recetarle antibióticos orales para ayudar a prevenir la infección durante la quimioterapia. Su médico también le puede dar un medicamento para ayudar a aumentar el número de sus glóbulos blancos. Si hay evidencia de una infección, el médico puede necesitar ingresarlo en el hospital durante un corto periodo de tiempo para recibir antibióticos por vía intravenosa.

### Los siguientes consejos pueden ayudarle a prevenir infecciones.

- lávese las manos con frecuencia. Use loción después para evitar que su piel se vuelva seca y agrietada.
- bañarse o ducharse cada 1 a 2 días.
- tenga cuidado de no cortarse cuando utilice un cuchillo, tijeras, navajas u otros objetos afilados.
- aléjese de las personas que estén enfermas.
- pida a alguien que limpie las cajas de arena para los gatos, jaulas de pájaros o peceras.
- consuma alimentos bien balanceadas.

Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

### **ATAQUE AL CORAZÓN, ACCIDENTE CEREBROVASCULAR O COÁGULOS DE SANGRE**

Aunque estos tipos de condiciones médicas graves son poco frecuentes durante la terapia con IRINOTECAN GLENMARK, pueden ocurrir tanto en pacientes con factores de riesgo conocidos para la enfermedad cardíaca o coágulos de sangre como en pacientes sin factores de riesgo conocidos para estas condiciones. Estas condiciones pueden amenazar la vida o ser fatales. Los síntomas de los ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares o coágulo de sangre incluyen:

- empeoramiento del dolor en el pecho de una angina pre-existente.
- aparición de nuevos dolores en el pecho y/o dificultad para respirar.
- pérdida repentina de la visión, dificultad para hablar o pérdida de la función muscular o pérdida de sensibilidad en un lado de su cuerpo.
- hinchazón en una de sus piernas (esto puede ser evidencia de un coágulo de sangre en las piernas que podría ponerlo a usted en riesgo de complicaciones más graves).
- si usted tiene un catéter venoso central y presenta hinchazón en el brazo o el cuello en el lado del catéter (posible evidencia de un coágulo de sangre).

Usted debe buscar atención médica de inmediato si usted experimenta cualquiera de estos síntomas.

### **ANEMIA**

Los medicamentos de quimioterapia afectan a la médula ósea, que es donde se forman las células rojas de la sangre. Los glóbulos rojos transportan oxígeno a los músculos y otros tejidos en su cuerpo. Cuando hay muy pocos glóbulos rojos, los músculos y otros tejidos del cuerpo pueden no obtener suficiente oxígeno para hacer su trabajo, y usted puede sentirse agotado. Si su recuento de glóbulos rojos cae muy bajo, también podrá sentirse débil o mareado, o tener dificultad para respirar. Estos son todos los síntomas de la anemia. Si usted tiene estos síntomas, informe a su médico. Su médico puede darle medicamentos para tratar la anemia causada por la quimioterapia. No comience a tomar suplementos de hierro por su cuenta, estos pueden no funcionar para la anemia causada por medicamentos de quimioterapia y pueden hacer que las náuseas empeoren.

### **FATIGA**

La sensación de cansancio - o fatiga - es uno de los efectos secundarios más comunes de la quimioterapia. Muchos otros factores como el estrés, dieta, patrones de sueño, y su edad también puede causar fatiga. Para algunos, la fatiga puede comenzar a mejorar a los 2 ó 3 meses después de completar sus tratamientos de quimioterapia. Los siguientes son consejos que pueden ayudar a reducir la fatiga.

- planee sus actividades. Permita el descanso entre los períodos de actividad.
- liste todas las cosas que tiene que hacer, y enumérelas por orden de importancia. Sólo haga las cosas de su lista que deben estar realizadas. Deje las otras tareas para otro día.
- pregunte a sus amigos y familia que le ayuden con la conducción del vehículo, las tareas domésticas u otras tareas. Por ejemplo, pídale a su amigo a recoger algunas cosas para usted en la próxima vez que vaya al supermercado.
- coma una dieta bien balanceada.
- haga ejercicio ligero en forma regular.

### **CAÍDA DEL CABELLO**

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

0064



La pérdida de cabello es común en la quimioterapia. Sin embargo, la pérdida de cabello es temporal y el cabello por lo general comienza a crecer de nuevo dentro de los 2 o 3 meses después de haber terminado su tratamiento.

Algunas personas sugieren conseguir una peluca antes de empezar el tratamiento de quimioterapia. De esa manera, su estilista puede coincidir con su color de pelo actual y armarlo en el mismo estilo. Además de pelucas, a algunas personas les gusta utilizar sombreros elegantes, bufandas o turbantes para cubrir su cabeza.

#### TRASTORNOS EN EL HABLA

Los trastornos en el habla, tales como la dificultad para hablar, tartamudez y/o dificultad para hablar, que ocurre a veces con sensación de hormigueo o entumecimiento de la boca o la lengua, se han observado durante o inmediatamente después del tratamiento IRINOTECAN GLENMARK. En la mayoría de los casos, estos síntomas mejoran en cuestión de minutos a horas después de terminar el tratamiento con IRINOTECAN GLENMARK. Si experimenta cualquier dificultad para hablar, cambios en la voz y/o sensación de hormigueo o entumecimiento de la boca o la lengua durante o después de su tratamiento con IRINOTECAN GLENMARK, avísele a su médico inmediatamente.

EFECTOS ADVERSOS GRAVES, SU FRECUENCIA Y QUE HACER CON ELLOS		
Síntoma / efecto	Consulte a su médico	
	Sólo si es severo	En todos los casos
<b>Común</b>		
Diarrea con náuseas y/o vómitos <sup>1</sup>		X
Diarrea que dura más de 24 horas <sup>1</sup>		X
Diarrea con fiebre <sup>1</sup>		X
Vómitos que duran más de 12 horas <sup>2</sup>		X
Deshidratación manifiesta por desvanecimiento, mareo o desmayo; piel seca, enrojecida o pálida; irritabilidad o confusión <sup>3</sup>		X
Fiebre, escalofríos o sudoración, dolor de garganta o tos, enrojecimiento o hinchazón alrededor de un corte, herida o sitio del catéter, sensación de ardor al orinar <sup>4</sup>		X
<b>Poco común</b>		
Heces negras o con sangre <sup>5</sup>		X
Moretones, hemorragias rojas pequeñas en la piel, sangrado sin freno tras un corte o sangre en las heces		X
Dolor en el pecho en asociación con dificultad para respirar y sensación de plenitud/pesadez <sup>6</sup>		X
Pérdida repentina de la visión, dificultad para hablar, pérdida de la función muscular o pérdida de la sensibilidad en un lado del cuerpo <sup>7</sup>		X
Hinchazón en una de sus piernas, brazo o cuello <sup>8</sup>	X	
<b>Raro</b>		
Incremento progresivo en la dificultad para respirar	X	

  
 Daniel Ziegler  
 Director Técnico  
 M.P. 13787



<b>Muy raro</b>		
Reacción alérgica (erupción en la piel, hinchazón, dificultad para respirar)	X	

<sup>1</sup> Véase la sección titulada "DIARREA".

<sup>2</sup> Véase la sección titulada "NÁUSEAS Y VÓMITOS".

<sup>3</sup> Ver signos de deshidratación en la sección titulada "Comente a su médico de inmediato si usted siente alguno de los siguientes síntomas en cualquier momento luego de recibir IRINOTECAN GLENMARK".

<sup>4</sup> Véase la sección titulada "INFECCIÓN".

<sup>5</sup> Véase la sección titulada "Comente a su médico de inmediato si usted siente alguno de los siguientes síntomas en cualquier momento luego de recibir IRINOTECAN GLENMARK".

<sup>6</sup> Véase los síntomas de ataque al corazón en la sección titulada "Ataque al corazón, accidente cerebrovascular o coágulos de sangre".

<sup>7</sup> Véase los síntomas de accidente cerebrovascular en la sección titulada "Ataque al corazón, accidente cerebrovascular o coágulos de sangre".

<sup>8</sup> Véase los síntomas de un coágulo de sangre (tromboembolia) en la sección titulada "Ataque al corazón, accidente cerebrovascular o coágulos de sangre".

***Esta no es una lista completa de efectos secundarios. Para cualquier efecto inesperado al tomar IRINOTECAN GLENMARK, póngase en contacto con su médico.***

### **¿CÓMO SE ALMACENA AL IRINOTECAN GLENMARK?**

Conservar IRINOTECAN GLENMARK a temperatura ambiente (15 a 30 °C). Proteger de la luz. Se recomienda que el vial permanezca en la caja de cartón hasta el momento de uso.

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

**Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez** (011) 4962-6666/2247

**Hospital Dr. A. Posadas** (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

**Hospital Pedro de Elizalde** (011) 4300-2115 / 4362-6063

**Hospital Dr. Juan A. Fernández** (011) 4808-2655

**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**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO**

**ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO**

Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

006



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T)  
Certificado N° 50.199

Elaborado en

**Glenmark Generics S.A.**

Calle 9 Ing. Meyer Oks N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina

T +54 0230-4529555

www.glenmark-generics.com

Dirección Técnica: Daniel Ziegler - Farmacéutico

*Última revisión: Octubre 2014*

*Idem para los elaboradores alternativos: Laboratorios IMA S.A.I.C y QUALITY PHARMA S.A*

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

d

0064



**Irinotecan Glenmark**  
**Irinotecan clorhidrato trihidrato**  
**100 mg/5 ml**  
**Solución inyectable**

**Venta bajo receta archivada**

**Industria argentina**

**Contenido: 1 frasco ampolla**

**FORMULA:**

**Composición cuantitativa:**

Cada ml contiene:

Irinotecan clorhidrato trihidrato	20,00 mg
Sorbitol	45,00 mg
Ácido láctico	0,90 mg
Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico c.s.p. ajustar el pH.	
Agua para inyección c.s.p.	1,00 ml

**Posología:** Ver prospecto adjunto

**CONSERVAR ENTRE 15° Y 30° C Y PROTEGIDO DE LA LUZ.  
NO CONGELAR.**

**N° de Lote:**

**Fecha de vencimiento**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T.)  
Certificado N°: 50.199**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
No utilizar después de la fecha de vencimiento**

**Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia  
médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.**

**Dirección Técnica: Daniel Ziegler – Farmacéutico**

Elaborado en  
**Glenmark Generics S.A.**  
Calle 9 Ing. Meyer Oks N° 593  
(B1629MAX) Parque Industrial Pilar  
Bs. As., Argentina  
T +54 0230-4529555  
[www.glenmark-generics.com](http://www.glenmark-generics.com)

*Idem para los elaboradores alternativos: Laboratorios IMA S.A.I.C. y QUALITY PHARMA S.A*

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

0064



**Irinotecan Glenmark  
Irinotecan clorhidrato trihidrato  
40 mg/2 ml  
Solución inyectable**

**Venta bajo receta archivada**

**Industria argentina**

**Contenido:** 1 frasco ampolla

**FORMULA:**

**Composición cuantitativa:**

Cada frasco ampolla contiene:

Irinotecan clorhidrato trihidrato	20,00 mg
Sorbitol	45,00 mg
Ácido láctico	0,90 mg
Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico c.s.p. ajustar el pH.	
Agua para inyección c.s.p.	1,00 ml

**Posología:** ver prospecto adjunto

**CONSERVAR ENTRE 15° Y 30° C Y PROTEGIDO DE LA LUZ.  
NO CONGELAR.**

**N° de Lote:**

**Fecha de vencimiento**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T.)  
Certificado N°: 50.199**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
No utilizar después de la fecha de vencimiento**

**Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia  
médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.**

**Dirección Técnica: Daniel Ziegler – Farmacéutico**

Elaborado en  
**Glenmark Generics S.A.**  
Calle 9 Ing. Meyer Oks N° 593  
(B1629MAX) Parque Industrial Pilar  
Bs. As., Argentina  
T +54 0230-4529555  
[www.glenmark-generics.com](http://www.glenmark-generics.com)

*Idem para los elaboradores alternativos: Laboratorios IMA S.A.I.C. y QUALITY PHARMA S.A*

  
Daniel Ziegler  
Director Técnico  
M.P. 13787

5