



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-84030674-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-84030674-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PIPETECAN / IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO, 20 mg/ml; aprobado por Certificado N° 48.209.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada PIPETECAN / IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO, 20 mg/ml; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: Rótulo primario: IF-2020-91195028-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario: IF-2020-91194905-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2020-91195165-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2020-91194791-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.209, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de 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.

EX-2020-84030674-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.01.13 18:26:19 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.13 18:26:21 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

PIPETECAN®
IRINOTECÁN CLORHIDRATO (TRIHIDRATO) 20 mg/mL
SOLUCIÓN INYECTABLE
Uso intravenoso únicamente

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada ml contiene

Irinotecán clorhidrato (trihidrato).....	20,00 mg
Sorbitol.....	45,00 mg
Acido láctico.....	0,90 mg
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s.p.....	pH 3,5
Agua para inyectables c.s.p.	1,00 ml

Vía de administración

Pipetecan® se administra por vía intravenosa únicamente.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. Proteger de la luz. Se recomienda que el frasco permanezca en el estuche hasta el momento del uso. No congelar.

PRESENTACIÓN

1 frasco ampolla de Irinotecan® de 2,5 ml, 5,0 ml y 7,5 ml.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
DE LA NACIÓN.**

CERTIFICADO N° 48209

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar- Buenos Aires
DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico**

Elaborado en:

Laboratorios Quality Pharma S.A.
Laboratorios Filaxis S.A.
Laboratorios GeMePe
Laboratorios Kemex S. A.
Laboratorios IMA SAIC
Microsules Argentina S.A. DE S.C.I.I.A

Acondicionado en:

Laboratorios Richmond S. A.C. I. F.
Andreani Logistica S.A.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Nota: Igual texto para las presentaciones 2, 3, 5 y 10 frasco ampollas de 2,5 ml, 5,0 ml y 7,5 ml.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-84030674- RICHMOND - Rotulo secundario - Certificado N48.209.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.29 12:57:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.29 12:57:29 -03:00

ROTULOS PRIMARIOS

PIPETECAN®

IRINOTECÁN CLORHIDRATO (TRIHIDRATO) 20 mg/mL

SOLUCIÓN INYECTABLE

Uso intravenoso únicamente

Todos los frasco ampollas son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-84030674- RICHMOND - Rotulo primario - Certificado N48.209.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.29 12:57:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.29 12:57:38 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

**PIPETECAN®
IRINOTECÁN CLORHIDRATO (TRIHIDRATO) 20 mg/mL
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada ml contiene

Irinotecán clorhidrato (trihidrato).....	20,00 mg
Sorbitol.....	45,00 mg
Acido láctico.....	0,90 mg
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s.p.....	pH 3,5
Agua para inyectables c.s.p.	1,00 ml

Vía de administración

Pipetecan® se administra por vía intravenosa únicamente.

INDICACIONES

Irinotecán Inyectable está indicado en pacientes con carcinoma metastásico del colon o recto cuya enfermedad haya recurrido o progresado después de terapia en base a 5-Fluorouracilo.

Irinotecán es indicado como componente en la terapia de primera línea, en combinación con 5-fluorouracilo y Leucovorina para pacientes con carcinoma metastásico del colon o recto.

Acción terapéutica:

Agente antineoplásico.
Código ATC: L01XX19

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción está mediado por la inhibición de la topoisomerasa I cuya función es disminuir la tensión torsional en el DNA mediante la inducción de rupturas en los filamentos simples en el momento de la replicación y transcripción. La citotoxicidad de Irinotecán se debe al daño causado durante la síntesis en el doble filamento de DNA cuando las enzimas de copiado interactúan con el complejo ternario formado por topoisomerasa I, DNA, e Irinotecán o SN-38. Las células de mamífero no pueden reparar eficientemente la ruptura de esa doble cadena.

Propiedades Farmacodinámicas

Irinotecán actúa como un precursor soluble en agua del metabolito lipofílico SN-38. El SN-38 se forma a partir de irinotecán por escisión mediada por carboxilesterasa del enlace carbamato entre el resto camptotecina y la cadena



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

lateral dipiperidino. Este metabolito es aproximadamente 1000 veces más potente que el Irinotecán como inhibidor de topoisomerasa I purificada de líneas de tumores de roedor y de humano.

Tanto Irinotecán como SN-38 existen en una forma lactona activa y en una forma inactiva de hidroxilado. Existe un equilibrio dependiente del pH entre las dos formas de modo que un medio ácido promueve la formación de la lactona, mientras un medio más básico favorece la formación de hidroxilado aniónico.

La administración de irinotecán ha dado como resultado actividad antitumoral en ratones portadores de cánceres de origen roedor y en xenoinjertos de carcinoma humano de varios tipos histológicos.

Propiedades farmacocinéticas

Después de infusión intravenosa de Irinotecán en humanos, las concentraciones en plasma de Irinotecán disminuyeron de manera exponencial, con una vida media de eliminación terminal de alrededor de 6 a 12 horas. La vida media de eliminación del metabolito activo SN-38 es de aproximadamente 10 a 20 horas. La vida media de la forma lactona del Irinotecán y SN-38 son similares a las de Irinotecán y SN-38 como forma de lactona e hidroxilado porque ambas están en equilibrio.

En un rango de dosis de 50 a 350 mg/m², el AUC de Irinotecán aumenta linealmente con la dosis; el AUC de SN-38 aumenta menos proporcionalmente con la dosis. Las concentraciones máximas del metabolito activo SN-38 se alcanzan generalmente a la hora después de finalizada la infusión de 90 minutos de Irinotecán.

Principales parámetros farmacocinéticos (Media ± DS) de Irinotecán y SN-38 en pacientes con carcinoma metastásico de colon y recto.

Dosis mg/m ²	Irinotecán		SN 38						
	C _{máx} ng/ml	AUC ₀₋₂₄ ng.hr/ml	T _{1/2} hr	V.área L/m ²	CL L/hr/m ²	C _{máx} ng/ml	AUC ₀₋₂₄ ng.hr/ml	T _{1/2} hr	
125 N=64	1660 +797	10200 +3270	5,8 ± 0,7	110± 48,5	13,3± 6,01	26,3 +11,9	229 +108	10,4± 3,1	
340 N=6)	3392± 874	20604 ± 6027	11,7 ± 1,0	234 ± 69,6	13,9 ± 4,0	56,0 ± 28,2	474 ± 245	21,0 ± 4,3	

C_{máx} = Concentración máxima en plasma.

AUC₀₋₂₄ = Área bajo la curva tiempo concentración en plasma desde tiempo 0 a 24 horas después de la terminación de la infusión de 90 minutos.

t_{1/2} = Vida media de eliminación terminal

V. área = Volumen de distribución de fase de eliminación.

CL = Clearance sistémico total.

Distribución

Irinotecán exhibe moderada unión a proteínas plasmáticas (30% a 68%), en tanto que SN-38 se une mucho más a las proteínas plasmáticas (aproximadamente 95%). La proteína a la cual se unen preferentemente el Irinotecán y SN-38 es la albúmina.

Metabolismo

El irinotecán está sujeto a una conversión metabólica extensa por varios sistemas enzimáticos, incluidas las esterasas para formar el metabolito activo SN-38 y la glucuronidación que media UGT1A1 del SN-38 para formar el metabolito glucurónido inactivo SN-38G.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Irinotecán también puede sufrir un metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4 a varios productos de oxidación inactivos, uno de los cuales puede ser hidrolizado por la carboxilesterasa para liberar SN-38.

Los estudios *in vitro* indican que el irinotecán, SN-38 y otro metabolito del ácido aminopentano carboxílico (APC) no inhiben las isoenzimas del citocromo P-450. La actividad de UGT1A1 se reduce en individuos con polimorfismos genéticos que conducen a una actividad enzimática reducida, como el polimorfismo UGT1A1 * 28.

Aproximadamente el 10% de la población norteamericana es homocigótica para el alelo UGT1A1 * 28 (también conocido como genotipo UGT1A1 7/7). En un estudio prospectivo, en el que se administró irinotecán como agente único (350 mg / m²) en un programa de una vez cada 3 semanas, los pacientes con el genotipo UGT1A1 7/7 tuvieron una mayor exposición a SN-38 que los pacientes con el alelo UGT1A1 de tipo salvaje (genotipo UGT1A1 6/6). El glucurónido SN-38 tenía de 1/50 a 1/100 la actividad de SN-38 en ensayos de citotoxicidad usando dos líneas celulares *in vitro*.

Excreción

La disposición de Irinotecán no ha sido suficientemente esclarecida en humanos. La excreción urinaria de Irinotecán es 11% a 20%; del SN-38, <1%; y glucurónido SN-38, 3%. La excreción biliar y urinaria acumulativa de Irinotecán y sus metabolitos (SN-38 y glucurónido SN-38) en un período de 48 horas después de la administración de Irinotecán en dos pacientes osciló desde aproximadamente 25% (100 mg/m²) a 50% (300 mg/m²)

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes ancianos

Los resultados de un estudio prospectivo para investigar el efecto de la edad sobre la toxicidad del irinotecán indicaron que no hay diferencias en la farmacocinética de irinotecán, SN-38 y glucurónido SN-38 en pacientes <65 años en comparación con pacientes ≥65 años.

En otro estudio diseñado para investigar el efecto de la edad, se observaron diferencias pequeñas (menos del 18%) pero estadísticamente significativas en los parámetros farmacocinéticos de irinotecán con dosis normalizada en pacientes <65 años de edad en comparación con pacientes ≥65 años de edad.

Aunque el AUC₀₋₂₄ normalizado por dosis para SN-38 en pacientes ≥65 años fue un 11% mayor que en pacientes <65 años, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

No se recomienda ningún cambio en la dosis inicial para pacientes geriátricos que reciben la pauta posológica semanal de irinotecán

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de Irinotecán no se ha estudiado en la población pediátrica.

Género

La farmacocinética de Irinotecán no es influenciada por el sexo.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Raza

No se ha evaluado la influencia de la raza en la farmacocinética de Irinotecán.

Insuficiencia Hepática

El clearance de Irinotecán se encuentra disminuido en pacientes con disfunción hepática, mientras que la exposición al metabolito activo SN-38 es elevada con respecto a pacientes con función hepática normal. La magnitud de dichos efectos es proporcional al grado de deficiencia hepática (medida del aumento de concentraciones enzimáticas y de bilirrubina total). Sin embargo, no se ha estudiado suficientemente la tolerancia a Irinotecán en pacientes con concentración de bilirrubina superior a 2 mg/dL, y por lo tanto no se pueden hacer recomendaciones acerca de la dosis de administración.

Insuficiencia Renal

No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal en la farmacocinética de Irinotecán.

Por tanto, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda el uso de irinotecán en pacientes en diálisis.

Interacciones farmacológicas

La dexametasona, un inductor moderado de CYP3A4, no parece alterar la farmacocinética del irinotecán.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis combinada

Regímenes de dosis

Irinotecán en combinación con 5-Fluorouracilo (5-FU) y Leucovorina (LV)

Irinotecán debe ser administrado como infusión intravenosa durante 90 minutos (Ver Preparación de solución para infusión).

En la Tabla 1, se muestran los regímenes recomendados.

Tabla 1. Régimen de dosis combinada y niveles de modificación ^a

Régimen 1 Ciclo de 6 semanas con bolos de 5 FU/LV (próximo ciclo día 43)	Irinotecán	125 mg/m ² IV durante 90 min, día 1, 8,15, 22		
	Leucovorina	20 mg/m ² IV bolo día 1, 8,15, 22		
	5-Fluorouracilo	500 mg/m ² IV bolo día 1, 8,15, 22		
		Dosis de inicio y nivel de dosis modificada (mg/m²)		
		Dosis de inicio	Dosis nivel 1	Dosis nivel 2
Irinotecán		125	100	75
Leucovorina		20	20	20
5-Fluorouracilo		500	400	300
Régimen 2 Ciclo de 6 semanas con infusión de 5-FU/LV (próximo ciclo día 43)	Irinotecán	180 mg/m ² IV durante 90 min día 1,15,29		
	Leucovorina	200 mg/m ² IV durante 2 h día 1, 2,15,16, 29, 30		
	5-Fluorouracilo bolo	400 mg/m ² IV bolo día 1, 2,15,16, 29, 30		
5-Fluorouracilo infusión ^b		600mg/m ² IV durante 22 h día 1, 2,15,16, 29, 30		
Irinotecán		Dosis de inicio y nivel de dosis modificada (mg/m²)		


 LABORATORIOS RICHMOND
 Färm. Myriam J. Rozenberg
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15781


 LABORATORIOS RICHMOND
 Lic. Elvira Zini
 Apoderada

	Leucovorina	Dosis de inicio	Dosis nivel 1	Dosis nivel 2
	5-Fluorouracilo bolo	180	150	120
	5-Fluorouracilo infusión ^b	200	200	200
		400	320	240
		600	480	360

^a Puede estar justificado reducir la dosis más allá del nivel de dosis 2 mediante reducciones de $\approx 20\%$ para los pacientes que continúan experimentando toxicidad. Siempre que no se desarrolle una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales puede continuarse indefinidamente mientras los pacientes continúen experimentando un beneficio clínico.

^b La infusión sigue a la administración en bolo.

Se puede considerar una reducción en la dosis inicial en un nivel de dosis de Irinotecán para pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: radioterapia pélvica / abdominal previa, estado funcional de 2 o niveles aumentados de bilirrubina.

No es posible recomendar una dosis para pacientes con bilirrubina mayor a 2 mg/dL, ya que no hay suficiente información para ello.

Modificación de dosis

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para evitar intoxicaciones y deben ser evaluados previamente a cada tratamiento.

Las dosis de Irinotecán y 5-Fluorouracilo deben ser modificadas según las necesidades y tolerancia de cada paciente.

Basado en las dosis recomendadas descriptas en la Tabla 1, las dosis subsecuentes deben ser ajustadas como sugiere la Tabla 2. Todas las modificaciones de dosis deben ser basadas en las peores toxicidades precedentes.

Tabla 2. Dosis recomendada de modificación para Irinotecán/5-Fluorouracilo (5-FU)/Leucovorina (LV) en combinación

Los pacientes deberán regresar a una función intestinal similar a la previa al tratamiento por al menos 24 hr sin necesitar antidiarreico, antes de la siguiente administración. Un nuevo ciclo de tratamiento no debe comenzar hasta que el recuento de granulocitos sea $\geq 1500/\text{mm}^3$, y el de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$, y hasta recuperación de la diarrea debida al tratamiento. El tratamiento deberá retrasarse 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de toxicidades relacionadas al mismo. Si el paciente no se recupera luego de dos semanas, se considerará la interrupción del tratamiento.		
Grado de toxicidad ^a	Durante un ciclo de tratamiento	Al comienzo de ciclos subsecuentes de tratamiento ^b
Sin toxicidad	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Neutropenia 1 (1500 a 1999/ mm^3) 2 (1000 a 1499/ mm^3) 3 (500 a 999/ mm^3) 4 (< 500/ mm^3)	Mantener el nivel de dosis ↓ dosis nivel 1 Omitir dosis hasta resolver a \leq grado 2, ↓ dosis nivel 1 Omitir dosis hasta resolver a \leq grado 2, ↓ dosis nivel 2	Mantener el nivel de dosis Mantener el nivel de dosis ↓ dosis nivel 1 ↓ dosis nivel 2
Fiebre neutropénica	Omitir dosis hasta resolver, luego ↓ dosis nivel 2	
Otras toxicidades hematológicas	Modificación de dosis debido a leucopenia o trombocitopenia durante un ciclo de tratamiento y al comienzo de ciclos subsecuentes de tratamiento son similares a los recomendados para neutropenia.	
Diarrea 1 (2-3 deposiciones diarias > pretrat. ^c) 2 (4-6 deposiciones diarias > pretrat.) 3 (7-9 deposiciones diarias >)	Retrasar dosis hasta resolver a basal Omitir dosis hasta resolver a basal, ↓ dosis nivel 1 Omitir dosis hasta resolver a basal, ↓ dosis nivel 1	Mantener el nivel de dosis Mantener el nivel de dosis ↓ dosis nivel 1

pretrat.) 4 (≥ 10 deposiciones diarias > pretrat.)	Omitir dosis hasta resolver a basal, ↓ dosis nivel 2	↓ dosis nivel 2
Otras toxicidades no hematológicas grado^d:		
1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2	Omitir dosis hasta resolver a \leq grado 1, ↓ dosis nivel 1	Mantener el nivel de dosis
3	Omitir dosis hasta resolver a \leq grado 2, ↓ dosis nivel 1	↓ dosis nivel 1
4	Omitir dosis hasta resolver a \leq grado 2, ↓ dosis nivel 2	↓ dosis nivel 2
	Para el caso de mucositis/estomatitis disminuir sólo 5-FU, no Irinotecán	

^a Criterios de toxicidad comunes del Instituto Nacional del Cáncer (versión 1.0)

^b En relación con la dosis inicial utilizada en el ciclo anterior

^c Pretratamiento

* excluidos alopecia, anorexia, astenia

Dosis de Irinotecán como agente único.

Regímenes de dosis

La dosis inicial aconsejada de Irinotecán Inyectable es de 125 mg/m². Las dosis deben ser administradas como una infusión intravenosa en 90 minutos. El régimen terapéutico recomendado es el siguiente

Tabla 3. Dosis de inicio y niveles de modificación

Régimen semanal^a	125 mg/m ² IV durante 90 min, día 1, 8, 15, 22; luego 2 semanas de descanso		
	Dosis de inicio y niveles de modificación^c (mg/m²)		
	Dosis de inicio	Dosis nivel 1	Dosis nivel 2
	125	100	75
Régimen cada 3 semanas^b	350 mg/m ² IV durante 90 min, cada 3 semanas ^c		
	Dosis de inicio y niveles de modificación (mg/m²)		
	Dosis de inicio	Dosis nivel 1	Dosis nivel 2
	350	300	250

^a Las dosis posteriores pueden ajustarse hasta 150 mg / m² o tan bajas como 50 mg / m² en decrementos de 25 a 50 mg / m² dependiendo de la tolerancia individual del paciente.

^b Las dosis posteriores se pueden ajustar hasta 200 mg / m² en disminuciones de 50 mg / m² dependiendo de la tolerancia individual del paciente.

^c Siempre que no se desarrolle una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales puede continuarse indefinidamente mientras los pacientes continúen experimentando beneficios clínicos.

Se puede considerar una reducción en la dosis inicial en un nivel de dosis de Irinotecán para pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: radioterapia pélvica / abdominal previa, estado funcional de 2 o niveles aumentados de bilirrubina. No se puede recomendar la dosificación para pacientes con bilirrubina > 2 mg / dl porque no hay información suficiente para recomendar una dosis en estos pacientes.

Modificaciones de dosis

Las dosis serán modificadas de acuerdo a la tabla 4, y todas las modificaciones se basarán en la peor toxicidad precedente.


LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Tabla 4. Dosis recomendadas de modificación

Un nuevo ciclo de tratamiento no debe comenzar hasta que el recuento de granulocitos sea $\geq 1500/\text{mm}^3$, y el de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$, y hasta recuperación de la diarrea debida al tratamiento. El tratamiento deberá retrasarse 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de toxicidades relacionadas al mismo. Si el paciente no se recupera luego de dos semanas, se considerará la interrupción del tratamiento.			
Grado de peor toxicidad NCI Grado ^b (valor)	Durante un ciclo de tratamiento		Al comienzo de un nuevo ciclo de tratamiento, comparado con la dosis de inicio del ciclo anterior ^a
	Semanal		Semanal Cada 3 semanas
Sin toxicidad	Mantener el nivel		$\uparrow 25 \text{ mg/m}^2$ hasta un máximo de dosis de 150 mg/m^2 Mantener el nivel
Neutropenia 1 (1500 a $1999/\text{mm}^3$) 2 (1000 a $1499/\text{mm}^3$) 3 (500 a $999/\text{mm}^3$) 4 ($< 500/\text{mm}^3$)	Mantener el nivel $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir dosis hasta resolver \leq grado 2, $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir dosis hasta resolver \leq grado 2, $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel Mantener el nivel $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel Mantener el nivel $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
Fiebre neutropénica	Omitir dosis hasta resolver, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
Otras toxicidades hematológicas	Modificación de dosis debido a leucopenia o trombocitopenia durante un ciclo de tratamiento y al comienzo de ciclos subsecuentes de tratamiento son similares a los recomendados para neutropenia.		
Diarrea 1 (2-3 deposiciones diarias $>$ pretrat. ^c) 2 (4-6 deposiciones diarias $>$ pretrat.) 3 (7-9 deposiciones diarias $>$ pretrat.) 4 (≥ 10 deposiciones diarias $>$ pretrat.)	Mantener el nivel $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir dosis hasta resolver \leq grado 2, $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir dosis hasta resolver \leq grado 2, $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel Mantener el nivel $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel Mantener el nivel $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
Otras toxicidades no hematológicas grado^d 1 2 3 4	Mantener el nivel $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir dosis hasta resolver \leq grado 2, $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir dosis hasta resolver \leq grado 2, $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$

^a Todas las modificaciones de la dosis deben basarse en la peor toxicidad precedente

^b Criterios de toxicidad comunes del Instituto Nacional del Cáncer (versión 1.0)

^c Pretratamiento*

^d excluidos alopecia, anorexia, astenia

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para evitar intoxicaciones y la dosis de Irinotecán debe ser modificada según la necesidad y tolerancia de cada paciente.

Un nuevo ciclo de terapia no comenzará hasta que los grados de toxicidad lleguen a 1 o menos. El tratamiento deberá retrasarse 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de toxicidades relacionadas al mismo. Si el paciente no se recupera luego de dichas semanas, se considerará la interrupción del tratamiento. Si no se presentan signos de toxicidad, el tratamiento con Irinotecán debe continuar hasta que el paciente presente una mejora clínica.

LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Posología en pacientes con actividad reducida de UGT1A1

Cuando se administra en combinación con otros agentes, o como agente único, se debe considerar una reducción en la dosis inicial en al menos un nivel de Irinotecán para pacientes que se sabe que son homocigotos para el alelo UGT1A1 * 28.

Sin embargo, se desconoce la reducción precisa de la dosis en esta población de pacientes, y se deben considerar modificaciones posteriores de la dosis en función de la tolerancia individual del paciente al tratamiento (ver Tablas 1-4).

Premedicación

Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con agentes antieméticos. En los estudios clínicos de la pauta posológica semanal, la mayoría de los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona administrado junto con otro tipo de agente antiemético, como un bloqueador 5-HT₃ (p. Ej., Ondansetrón o granisetron). Los agentes antieméticos deben administrarse el día del tratamiento, comenzando al menos 30 minutos antes de la administración de Irinotecán. Los médicos también deben considerar proporcionar a los pacientes un régimen antiemético (por ejemplo, proclorperazina) para su uso posterior según sea necesario. Se debe utilizar un régimen antiemético similar con Irinotecán en terapia combinada.

Se debe considerar la administración profiláctica o terapéutica de atropina en pacientes que experimentan síntomas colinérgicos.

Precauciones en la Preparación y Administración

Al igual que con otros agentes anticancerígenos potencialmente tóxicos, debe tenerse cuidado en el manipuleo y la preparación de soluciones de infusión preparadas con Irinotecán Inyectable. Se recomienda el uso de guantes. Si una solución de Irinotecán entra en contacto con la piel, lavar inmediata y minuciosamente con agua y jabón. Si Irinotecán entra en contacto con membranas mucosas, enjuagar con abundante agua.

Método e instrucciones de empleo

Método de preparación

Observar el contenido del frasco para detectar partículas y repetir la observación cuando el producto es retirado del frasco con la jeringa.

Irinotecán inyectable debe ser diluido antes de la infusión, en solución de Dextrosa al 5% o en solución de Cloruro de Sodio al 0,9% para un rango de concentración final de 0,12 a 1,1 mg/ml. En la mayoría de las pruebas clínicas, Irinotecán inyectable fue administrado en 250 ml a 500 ml de Dextrosa al 5%.

Las soluciones diluidas en Dextrosa 5% inyectable y conservadas a temperaturas ambiente (aproximadamente 25°C) son física y químicamente estables durante 24 horas.

Las soluciones diluidas en Cloruro de sodio 0,9% y conservadas a temperaturas ambiente (aproximadamente 25°C) son física y químicamente estables durante 24 horas.

La refrigeración de mezclas usando Cloruro de Sodio 0,9%, no se recomienda debido a la baja y esporádica incidencia de partículas visibles.

El congelamiento de Irinotecán y mezclas de Irinotecán puede resultar en precipitación de la droga, por lo cual debería evitarse.

No deben añadirse otras drogas a la solución para infusión.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Los productos de uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente para observar materiales extraños y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

CONTRAINDICACIONES

Pipetecan® está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a Irinotecán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

ADVERTENCIAS

Diarrea y mielosupresión

- Pueden ocurrir formas tempranas y tardías de diarrea. La diarrea temprana puede ir acompañada de síntomas colinérgicos que pueden prevenirse o mejorarse con atropina. La diarrea tardía puede poner en peligro la vida y debe tratarse de inmediato con loperamida. Controle a los pacientes con diarrea y administre líquidos y electrolitos según sea necesario. Instale terapia con antibióticos si los pacientes desarrollan íleo, fiebre o neutropenia severa.
Interrumpa Irinotecán y reduzca las dosis posteriores si se produce diarrea severa
- Puede producirse una mielosupresión grave

Diarrea y reacciones colinérgicas

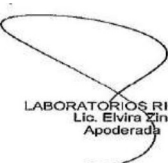
La diarrea temprana (que ocurre durante o poco después de la infusión de Irinotecán) suele ser transitoria y rara vez grave. Puede ir acompañada de síntomas colinérgicos de rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, enrojecimiento e hiperperistaltismo intestinal que pueden provocar calambres abdominales. También puede ocurrir bradicardia. La diarrea temprana y otros síntomas colinérgicos se pueden prevenir o tratar. Considere la administración profiláctica o terapéutica de 0,25 mg a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea (a menos que esté clínicamente contraindicado). Se espera que estos síntomas ocurran con mayor frecuencia con dosis más altas de irinotecán.

La diarrea tardía (que generalmente ocurre más de 24 horas después de la administración de Irinotecán) puede ser potencialmente mortal ya que puede ser prolongada y puede conducir a deshidratación, desequilibrio electrolítico o sepsis. Se produjo diarrea tardía de grado 3-4 en el 23-31% de los pacientes que recibieron una dosis semanal. En estudios clínicos, la mediana de tiempo hasta el inicio de la diarrea tardía fue de 5 días con dosificación de 3 semanas y 11 días con dosificación semanal.

La diarrea tardía puede complicarse con colitis, ulceración, sangrado, íleo, obstrucción e infección. Se han notificado casos de megacolon y perforación



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

intestinal. Los pacientes deben tener loperamida disponible para comenzar el tratamiento de la diarrea tardía. Comience con loperamida en el primer episodio de deposiciones poco consistentes (evacuaciones intestinales blandas) o en la primera aparición de deposiciones más frecuentes de lo normal. Un régimen de dosificación de loperamida es de 4 mg al inicio de la primera aparición de diarrea tardía y luego 2 mg cada 2 horas hasta que el paciente esté libre de diarrea durante al menos 12 horas. No se recomienda el uso de loperamida durante más de 48 horas consecutivas a estas dosis, debido al riesgo de íleo paralítico. Durante la noche, el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. Monitoree y reemplace líquidos y electrolitos. Use antibióticos para el íleo, la fiebre o la neutropenia severa. Los tratamientos de quimioterapia semanales posteriores deben posponerse en los pacientes hasta que regrese la función intestinal previa al tratamiento durante al menos 24 horas sin medicación antidiarreica. Los pacientes no deben ser tratados con Irinotecán hasta que se resuelva la obstrucción intestinal. Si la diarrea tardía de grado 2, 3 o 4 reaparece, se deben disminuir las dosis posteriores de Irinotecán.

Evite los diuréticos o laxantes en pacientes con diarrea.

Mielosupresión

Irinotecán puede causar mielosupresión grave. Se han producido infecciones bacterianas, virales y micóticas en pacientes tratados con Irinotecán.

Se han notificado muertes por sepsis después de neutropenia severa en pacientes tratados con Irinotecán. En los estudios clínicos que evaluaron la pauta posológica semanal, se produjo fiebre neutropénica (neutropenia concurrente grado 4 del NCI y fiebre grado 2 o superior) en el 3% de los pacientes; El 6% de los pacientes recibieron G-CSF para el tratamiento de la neutropenia. Trate la neutropenia febril de inmediato con antibióticos.

El tratamiento con Irinotecán se debe mantener si se presenta fiebre neutropénica o si el recuento absoluto de neutrófilos cae $<1000 / \text{mm}^3$. Después de la recuperación a un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1000 / \text{mm}^3$, las dosis posteriores de Irinotecán deben reducirse.

Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica / abdominal tienen un mayor riesgo de mielosupresión grave tras la administración de Irinotecán. En base a los escasos datos disponibles, no se recomienda la administración concomitante de Irinotecán con irradiación pélvica / abdominal.

Los pacientes con niveles basales de bilirrubina total en suero $\geq 1,0 \text{ mg / dl}$ también presentaron mayor probabilidad de experimentar neutropenia de primer ciclo de grado 3 o 4 que aquellos con niveles de bilirrubina inferiores a $1,0 \text{ mg / dl}$ (50% [19/38] versus 18% [47/266]; $p < 0,001$). Los pacientes con glucuronidación deficiente de bilirrubina, como aquellos con síndrome de Gilbert, pueden tener un mayor riesgo de mielosupresión cuando reciben terapia con Irinotecán.

Pacientes con actividad reducida de la enzima UGT1A1

Los individuos que son homocigotos para el alelo UGT1A1 * 28 (genotipo UGT1A1 7/7) tienen un mayor riesgo de neutropenia después del inicio del tratamiento con Irinotecán.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

En un estudio de 66 pacientes que recibieron irinotecán, como único agente, (350 mg/m² cada tres semanas), la incidencia de neutropenia grado 4 en pacientes homocigotas para el alelo UGT1A1*28 fue del 50%, y en pacientes heterocigotos para éste alelo, la incidencia fue del 12,5%. No se reportó neutropenia grado 4 en pacientes homocigotos con el alelo de tipo salvaje (genotipo UGT1A1 genotipo 6/6). En un estudio prospectivo (n=250) donde se investigó el rol del polimorfismo del UGT1A1*28 en el desarrollo de la toxicidad en pacientes tratados con irinotecán (180 mg/m²) en combinación con 5-Fu (infusión) /LV, la incidencia de neutropenia grado 4 fue del 1,8% en pacientes homocigotos para el alelo de tipo salvaje.

En otro estudio, en donde 109 pacientes fueron tratados con irinotecán (100-125 mg/m²) en combinación con un bolo de 5-Fu/LV, la incidencia de neutropenia grado 4 en pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28 fue del 18,2%, y en pacientes heterocigotos para este alelo, la incidencia fue del 11,1%. Se reportó una incidencia de neutropenia grado 4 en el 6,8% de los pacientes homocigotos para el alelo salvaje.

Cuando se administra en combinación con otros agentes o como agente único, se debe considerar una reducción de la dosis inicial en al menos un nivel de Irinotecán en pacientes que se sabe que son homocigotos para el alelo UGT1A1 * 28. Sin embargo, no se conoce la reducción precisa de la dosis en esta población de pacientes y se deben considerar modificaciones posteriores de la dosis en función de la tolerancia individual del paciente al tratamiento

Pruebas UGT1A1

Se debe realizar una prueba de laboratorio para determinar el estado UGT1A1 de los pacientes. Las pruebas pueden detectar los genotipos UGT1A1 6/6, 6/7 y 7/7

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides. Discontinúe irinotecán si ocurre una reacción anafiláctica.

Toxicidad pulmonar

En pacientes que recibieron irinotecán (en combinación y como monoterapia) se han producido acontecimientos similares a la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluidas muertes. Los factores de riesgo incluyen enfermedad pulmonar preexistente, uso de fármacos neumotóxicos, radioterapia y factores estimulantes de colonias. Los pacientes con factores de riesgo deben ser monitoreados de cerca para detectar síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con irinotecán. En estudios japoneses, se observó un patrón reticulonodular en la radiografía de tórax en un pequeño porcentaje de pacientes.

La disnea, la tos y la fiebre, nuevas o progresivas, deben impulsar la interrupción de la quimioterapia, en espera de la evaluación diagnóstica. Si se diagnostica EPI, se debe suspender Irinotecán y las quimioterapias e instituir el tratamiento apropiado según sea necesario.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Toxicidad del régimen de 5 días

Irinotecán inyectable no debe usarse en combinación con un régimen de 5-FU / LV administrado durante 4-5 días consecutivos cada 4 semanas debido a informes de aumento de la toxicidad, incluidas las muertes tóxicas.

Irinotecán debe usarse como se recomienda en la Tabla 2, consulte "Posología y modo de administración".

Mayor toxicidad en pacientes con estado funcional 2

En los pacientes que recibieron irinotecán / 5-FU / LV o 5-FU / LV en ensayos clínicos, se observaron tasas más altas de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolismo, interrupción del tratamiento del primer ciclo y muertes tempranas en pacientes con un estado funcional basal de 2 que en pacientes con un estado funcional basal de 0 o 1.

Toxicidad embrifetal

Basado en su mecanismo de acción y hallazgos en animales, Irinotecán puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

En estudios con animales, la administración intravenosa de irinotecán durante el período de organogénesis resultó en mortalidad embrifetal y teratogenicidad en animales gestantes a exposiciones más bajas que la exposición humana basada en el área bajo la curva (AUC) a la dosis clínica de 125 mg / m².

Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Aconseje a las pacientes en edad fértil que eviten quedar embarazadas y que utilicen métodos anticonceptivos de gran eficacia durante el tratamiento con Irinotecán y durante 6 meses luego de la dosis final.

Aconseje a los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil que usen preservativo durante el tratamiento y durante 3 meses después de la dosis final de Irinotecán.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha establecido el uso de Irinotecán en pacientes con insuficiencia hepática significativa. En los ensayos clínicos de cualquiera de las pautas de dosificación, no se administró irinotecán a pacientes con bilirrubina sérica > 2,0 mg / dl, o transaminasas > 3 veces el límite superior normal para los pacientes que no presentaron metástasis hepática, o transaminasas > 5 veces el límite superior de normalidad para los pacientes con metástasis hepática.

En los ensayos clínicos de la pauta posológica semanal, los pacientes con niveles basales de bilirrubina total en suero moderadamente elevados (1,0 a 2,0 mg / dl) tenían una probabilidad significativamente mayor de experimentar neutropenia de primer ciclo, grado 3 o 4 que aquellos con niveles de bilirrubina menores de 1,0 mg / dL (50% [19/38] versus 18% [47/226]; p <0,001).



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

PRECAUCIONES

Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias

5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV)

En un estudio clínico de fase 1 que incluyó irinotecán, 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV) en 26 pacientes con tumores sólidos, la disposición del irinotecán no se alteró sustancialmente cuando los fármacos se administraron conjuntamente.

Aunque la $C_{máx}$ y el AUC_{0-24} de SN-38, el metabolito activo, se redujeron (en un 14% y un 8%, respectivamente) cuando la administración de irinotecán fue seguida de la administración de 5-FU y LV en comparación a cuando se administró irinotecán solo, esta secuencia de administración se utilizó en los ensayos de combinación y se recomienda.

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica *in vivo* o *in vitro* para evaluar la influencia de irinotecán en la eliminación de 5-FU y LV.

Inductores potentes de CYP3A4

La exposición al irinotecán o su metabolito activo SN-38 se reduce sustancialmente en pacientes adultos y pediátricos que reciben concomitantemente anticonvulsivos inductores de la enzima CYP3A4 entre ellos fenitoína, fenobarbital, carbamazepina o hierba de San Juan.

No se ha definido la dosis inicial adecuada para los pacientes que toman estos u otros inductores potentes como rifampicina y rifabutina.

Considere sustituir las terapias que no induzcan enzimas al menos 2 semanas antes del inicio de la terapia con Irinotecán.

No administre inductores potentes de CYP3A4 con Irinotecán a menos que no existan alternativas terapéuticas.

Inhibidores potentes de CYP3A4 o UGT1A1

El irinotecán y su metabolito activo, SN-38, se metabolizan a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 humano (CYP3A4) y la uridina difosfato-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1), respectivamente. Los pacientes que reciben ketoconazol concomitantemente, un inhibidor de CYP3A4 y UGT1A1, tienen una mayor exposición al irinotecán y su metabolito activo SN-38. La coadministración de Irinotecán con otros inhibidores de CYP3A4 (p. Ej., Claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol) o UGT1A1 (p. Ej., Atazanavir, gemfibrozil, indinavir) puede aumentar la exposición sistémica al irinotecán o SN-38. Suspenda los inhibidores potentes del CYP3A4 al menos 1 semana antes de comenzar la terapia con Irinotecán. No administre inhibidores potentes de CYP3A4 o UGT1A1 con Irinotecán a menos que no existan alternativas terapéuticas.

Embarazo:

Resumen de riesgo

Según los resultados de estudios en animales y su mecanismo de acción, Irinotecán puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los datos disponibles posteriores a la comercialización y publicados que informan sobre el uso de Irinotecán en mujeres embarazadas son



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

insuficientes y confusos por el uso concomitante de otros fármacos citotóxicos, para evaluar cualquier riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos.

En estudios con animales, la administración intravenosa de irinotecán a ratas y conejos durante el período de organogénesis resultó en mortalidad embrifetal y teratogenicidad en animales preñados con exposiciones inferiores a la exposición humana basada en el AUC a la dosis clínica de 125 mg / m². Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Datos de animales

La radiactividad relacionada con el 14C-irinotecán atraviesa la placenta de ratas tras la administración intravenosa. La administración intravenosa de irinotecán a ratas a una dosis de 6 mg / kg / día (aproximadamente 0,2 veces la exposición clínica (AUC) a la dosis de 125 mg / m² según los datos de exposición de un estudio separado en ratas) durante el período de organogénesis resultó en aumento de la pérdida posterior a la implantación y disminución del número de fetos vivos; a dosis $\geq 1,2$ mg / kg / día (aproximadamente 0,03 veces la exposición clínica (AUC) a la dosis de 125 mg / m² según los datos de exposición de un estudio separado en ratas) hubo aumentos en una variedad de anomalías externas, viscerales y esqueléticas. La administración de irinotecán a conejas preñadas a una dosis de 6 mg / kg (aproximadamente la mitad de la dosis clínica de 125 mg / m² basada en ASC) dio lugar a resultados similares a los de las ratas, con aumento de la pérdida post-implantación, disminución de fetos vivos, y aumento de anomalías externas, viscerales y esqueléticas.

El irinotecán administrado a ratas madres durante el período posterior a la organogénesis hasta el destete a dosis de 6 mg / kg / día provocó una disminución de la capacidad de aprendizaje y una disminución del peso corporal de las hembras en la descendencia.

Lactancia

Resumen de riesgo

El irinotecán y sus metabolitos están presentes en la leche materna. No hay información sobre los efectos de irinotecán en el lactante o en la producción de leche.

Debido al potencial de reacciones adversas graves de Irinotecán en el niño amamantado, aconseje a las mujeres lactantes que no amamenten durante el tratamiento con Irinotecán y durante 7 días después de la dosis final.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Prueba de embarazo

Verificar el estado de embarazo en pacientes femeninas en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Irinotecán.

Anticoncepción

Irinotecán puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Mujeres

Aconseje a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la dosis final de Irinotecán.

Hombres

Debido al potencial de genotoxicidad, aconseje a los pacientes varones con parejas femeninas con potencial reproductivo que usen preservativos durante el tratamiento y durante 3 meses después de la dosis final de Irinotecán.

Esterilidad

Mujeres

Según los informes posteriores a la comercialización, la fertilidad femenina puede verse afectada por el tratamiento con Irinotecán. Se ha informado disfunción menstrual después de la administración de Irinotecán.

Hombres

Según los resultados de los estudios en animales, la fertilidad masculina puede verse afectada por el tratamiento con Irinotecán.

Empleo en pediatría

No se ha establecido la eficacia de irinotecán en pacientes pediátricos.

Empleo en ancianos

Los pacientes mayores de 65 años deben ser monitoreados de cerca debido al mayor riesgo de diarrea temprana y tardía en esta población.

La dosis inicial de Irinotecán en pacientes de 70 años o más para el programa de dosificación una vez cada 3 semanas debe ser de 300 mg / m².

La frecuencia de diarrea tardía de grado 3 y 4 por edad fue significativamente mayor en pacientes ≥65 años que en pacientes <65 años (40% [53/133] versus 23% [40/171]; p = 0,002). En otro estudio de 183 pacientes tratados con el programa semanal, la frecuencia de diarrea tardía de grado 3 o 4 en pacientes ≥65 años fue del 28,6% [26/91] y en pacientes <65 años fue del 23,9%.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal en la farmacocinética de irinotecán. Por lo tanto, tenga cuidado en pacientes con insuficiencia renal.

No se recomienda el uso de Irinotecán en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

El aclaramiento de irinotecán disminuye en pacientes con insuficiencia hepática, mientras que la exposición al metabolito activo SN-38 aumenta en relación con el aclaramiento de pacientes con función hepática normal.

La magnitud de estos efectos es proporcional al grado de deterioro hepático medido por las elevaciones en las concentraciones de bilirrubina total y transaminasas. Por lo tanto, tenga cuidado al administrar Irinotecán a pacientes con insuficiencia hepática.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

La tolerabilidad del irinotecán en pacientes con disfunción hepática (bilirrubina mayor de 2 mg / dl) no se ha evaluado de forma suficiente y no se pueden hacer recomendaciones para la dosificación.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se llevaron a cabo estudios prolongados de carcinogenicidad con Irinotecán. Sin embargo, se administró a ratas una dosis intravenosa de 2 mg/kg o 25 mg/kg de Irinotecán una vez por semana durante 13 semanas con una subsecuente recuperación durante 91 semanas.

Bajo esas condiciones, se observó una tendencia lineal, significativa, entre la dosis y la aparición de pólipos endometriales en el cuerno uterino y sarcomas del estroma endometrial.

Irinotecán no fue carcinogénico. Ni Irinotecán ni SN-38 demostraron ser mutagénicos en el ensayo *in vitro* de Ames. Irinotecán fue clastogénico tanto *in vitro* (aberraciones de cromosoma en células ováricas de hamster Chino), como *in vivo* (ensayo de micronúcleo en ratón). No se observaron efectos adversos significativos sobre la fertilidad y rendimiento general reproductivo después de la administración intravenosa de Irinotecán en dosis de hasta 6 mg/kg/día a ratas y conejos. Sin embargo, se observó atrofia de los órganos reproductivos masculinos después de dosis diarias múltiples, tanto en roedores a dosis de 20 mg/kg como en perros a dosis de 0.4 mg/kg.

En estudios separados en roedores, esta dosis produjo una $C_{máx}$ y un AUC de irinotecán aproximadamente 5 y 1 veces, respectivamente, de los valores correspondientes en pacientes a los que se les administró 125 mg / m² semanalmente. En perros, esta dosis produjo una $C_{máx}$ y un AUC de irinotecán de aproximadamente la mitad y 1/15, respectivamente, de los valores correspondientes en pacientes a los que se les administró 125 mg / m² semanalmente.

REACCIONES ADVERSAS

Se indican a modo de resumen las reacciones adversas observadas en líneas generales en ensayos clínicos.

En los estudios clínicos de terapia combinada, se observaron las siguientes reacciones adversas frecuentes ($\geq 30\%$): náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, anorexia, mucositis, neutropenia, leucopenia (incluyendo linfocitopenia), anemia, trombocitopenia, astenia, dolor, fiebre, infección, bilirrubina anormal y alopecia.

En los estudios clínicos de terapia de irinotecán como agente único se observaron las siguientes reacciones adversas frecuentes ($\geq 30\%$): náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, anorexia, neutropenia, leucopenia (incluyendo linfocitopenia), anemia, astenia, fiebre, disminución del peso corporal y alopecia.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Irinotecán. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Se han observado eventos isquémicos del miocardio después del tratamiento con Irinotecán. Se han observado eventos tromboembólicos en pacientes que reciben Irinotecán.

Se ha informado pancreatitis sintomática, elevación asintomática de las enzimas pancreáticas. Se han observado aumentos en los niveles séricos de transaminasas (es decir, AST y ALT) en ausencia de metástasis hepática progresiva.

Se ha informado hiponatremia, principalmente con diarrea y vómitos.

Se ha notificado disartria transitoria en pacientes tratados con Irinotecán; en algunos casos, el evento se atribuyó al síndrome colinérgico observado durante o poco después de la infusión de irinotecán.

No se puede descartar la interacción entre Irinotecán y agentes bloqueadores neuromusculares. El irinotecán tiene actividad anticolinesterasa, que puede prolongar los efectos bloqueantes neuromusculares del suxametonio y puede antagonizarse el bloqueo neuromuscular de los fármacos no despolarizantes.

Infecciones: se han informado infecciones fúngicas y virales.

SOBREDOSIFICACIÓN

En pruebas clínicas realizadas en EE.UU., Fase 1, se administraron dosis únicas de hasta 345 mg/m² de Irinotecán inyectable a pacientes con distintos tipos de cáncer. Dosis únicas de hasta 750 mg/m² se administraron en pruebas fuera de Estados Unidos. Las reacciones adversas en estos pacientes fueron similares a las observadas con el régimen y dosificación recomendados.

Se han notificado casos de sobredosis a dosis de hasta aproximadamente el doble de la dosis terapéutica recomendada, que pueden ser fatales.

Las reacciones adversas más significativas notificadas fueron neutropenia severa y diarrea severa.

No se conoce antídoto para la sobredosis con Irinotecán.

Se procurará un máximo de cuidado para prevenir deshidratación debida a diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Pipetecan® tal como se comercializa, debe ser conservado a temperatura ambiente hasta 30°C. Proteger de la luz. Se recomienda que el frasco permanezca en el estuche hasta el momento del uso. No congelar.

Las soluciones diluidas en Dextrosa 5% inyectable y conservadas a temperaturas ambiente (aproximadamente 25°C) son física y químicamente estables durante 24 horas.

Las soluciones diluidas en Cloruro de sodio 0,9% y conservadas a temperaturas ambiente (aproximadamente 25°C) son física y químicamente estables durante 24 horas.

La refrigeración de mezclas usando Cloruro de Sodio 0,9% no se recomienda debido a la baja y esporádica incidencia de partículas visibles. El congelamiento de Irinotecán y mezclas de Irinotecán puede resultar en precipitación de la droga, por lo cual debe evitarse.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1, 2, 3, 5 y 10 frasco ampollas de 2,5 ml, 5,0 ml y 7,5 ml

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
DE LA NACIÓN
CERTIFICADO N° 48209**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:

Laboratorios Quality Pharma S.A.
Laboratorios Filaxis S.A.
Laboratorios GeMePe
Laboratorios Kemex S. A.
Laboratorios IMA SAIC
Microsules Argentina S.A. DE S.C.I.I.A

Acondicionado en:

Laboratorios Richmond S. A.C. I. F.
Andreani Logistica S.A.

“Fecha de revisión última.....”



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-84030674- RICHMOND - Prospectos - Certificado N48.209.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.29 12:57:51 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.29 12:57:52 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**PIPETECAN®
IRINOTECÁN CLORHIDRATO (TRIHIDRATO) 20 mg/mL
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada ml contiene

Irinotecán clorhidrato (trihidrato)20,00 mg
Sorbitol, Acido lácticoHidroxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s.p pH 3,5; Agua para
inyectables.....c.s.

Sírvase leer esta información antes de comenzar a incluir Pipetecan®, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el diálogo con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Pipetecan® debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica archivada.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-86136659-APN-DGA#ANMAT

1. ¿QUÉ ES PIPETECAN® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Pipetecan® es un medicamento que contiene un principio activo denominado Pipetecan® (irinotecán) es un medicamento contra el cáncer que interfiere con el crecimiento y la dispersión de las células cancerosas en el cuerpo.

Pipetecan® se usa para tratar cánceres de colon y recto. Por lo general, se administra con otros medicamentos contra el cáncer en una quimioterapia combinada.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa Pipetecan® o porqué este medicamento se le ha recetado a usted, pregunte a su médico.

2. ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE USAR PIPETECAN® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben usar Pipetecan®?

No debe usar Pipetecan® si es alérgico al irinotecán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

No use Pipetecan® si está embarazada.

Si usted cree que puede ser alérgico pero no está seguro, pida consejo a su médico.

Advertencias y precauciones

Pipetecan® puede reducir las células sanguíneas que ayudan a su cuerpo a combatir infecciones y ayudan a que la sangre se coagule. Puede contraer una infección o sangrar más fácilmente. Llame a su médico si tiene hematomas o sangrado inusuales, o signos de infección (fiebre, escalofríos, dolores corporales).

Pipetecan® puede causar diarrea severa, que puede poner en peligro la vida si conduce a la deshidratación. Es posible que le den medicamentos para prevenir o tratar rápidamente la diarrea.

Llame a su médico siempre que tenga diarrea durante su tratamiento con Pipetecan®.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-86136659-APN-DGA#ANMAT

Embarazo y lactancia

- No use Pipetecan® si está embarazada. Podría dañar al feto.
- Use un método anticonceptivo eficaz e informe a su médico si queda embarazada durante el tratamiento.
- No se sabe si irinotecán pasa a la leche materna o si le puede hacer daño al bebé lactante. No debe amamantar mientras esté usando Pipetecan®.
- Se recomienda a las mujeres que pudiesen quedarse embarazadas que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento

¿Qué debo informar a mi médico antes de usar Pipetecan®?

Antes de tratarse con Pipetecan®, informe a su médico si tiene:

- Enfermedad del hígado o del riñón;
- Diabetes;
- Asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), apnea del sueño u otro trastorno respiratorio;
- Un trastorno u obstrucción intestinal;
- Síndrome de Gilbert;
- Intolerancia a la fructosa (Pipetecan® contiene sorbitol); o
- Si está recibiendo radioterapia en el abdomen o la zona pélvica.
- Si usted está embarazada
- Si usted está amamantando

¿Puedo usar Pipetecan® con otros medicamentos?

Informe a su médico sobre todos los demás medicamentos contra el cáncer que haya utilizado recientemente.

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, esto incluye:

- Medicamentos bajo receta
- Medicamentos de venta libre (como paracetamol)



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-86136659-APN-DGA#ANMAT

- Suplementos a base de hierbas/ plantas medicinales (como Hierba de San Juan).

Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de Pipetecan® cuando se administran conjuntamente. Éstos pueden aumentar o disminuir el efecto de Pipetecan®, conduciendo a un aumento de los efectos adversos o haciendo que Pipetecan® sea menos efectivo. Pipetecan® puede producir el mismo efecto a otros medicamentos.

Dígale a su médico sobre todos sus medicamentos actuales y cualquiera que comience o deje de usar, especialmente:

- Nefazodona;
- Hierba de San Juan;
- Antibióticos: claritromicina, eritromicina, telitromicina;
- Medicamentos antifúngicos - itraconazol, ketoconazol, voriconazol;
- Medicamentos para tratar las convulsiones: carbamazepina, fosfenitoína, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona; o
- Medicamentos antivirales para tratar la hepatitis o el VIH / SIDA: atazanavir, boceprevir, cobicistat, delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir, telaprevir.

3. ¿CÓMO SE UTILIZA PIPETECAN®?

Pipetecan® se inyecta en una vena a través de una vía intravenosa. Un médico le administrará esta inyección.

La infusión intravenosa puede tardar hasta 90 minutos en completarse. Informe a su médico si siente ardor, dolor o hinchazón alrededor de la aguja intravenosa.

Si Pipetecan® entra en contacto con su piel, incluso cuando se trate de una mínima cantidad, lávese de inmediato con agua y jabón.

Es posible que le administren medicamentos para prevenir las náuseas, los vómitos, la diarrea y otros efectos secundarios.

Pipetecan® puede causar diarrea severa, que puede poner en peligro la vida ya que puede producir deshidratación.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-86136659-APN-DGA#ANMAT

Su médico puede recomendarle que tenga a mano un medicamento contra la diarrea (como loperamida o Imodium) en todo momento. Tome el medicamento para la tratar la diarrea al primer signo de deposiciones poco consistentes (evacuaciones intestinales blandas) o frecuentes. No tome loperamida por más de 2 días sin el consejo de su médico.

Llame a su médico siempre que tenga diarrea durante su tratamiento con Pipetecan®.

Es posible que necesite exámenes médicos frecuentes para asegurarse de que este medicamento no le esté causando efectos nocivos. Sus tratamientos contra el cáncer pueden retrasarse en función de los resultados de estas pruebas.

Si necesita cirugía, informe al cirujano con anticipación que está usando Pipetecan®.

Su médico puede recomendar una prueba de ADN antes de su primera dosis. Algunas personas son genéticamente más propensas a tener ciertos efectos secundarios con Pipetecan®.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIFICACIÓN?

Es poco probable que su médico/a o enfermero/a le administre medicamento de más (en exceso). Sin embargo, si cree que le han administrado demasiado Pipetecan® o si está agitado, dígame a su médico/a o enfermero/a de inmediato.

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

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

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

¿Qué debo hacer si olvido una dosis?

Su médico/a o enfermero/a tendrá instrucciones sobre cuándo administrarle Pipetecan®. Llame a su médico para recibir instrucciones si pierde una cita para su inyección de Pipetecan®.

Si piensa dejar de tratarse Pipetecan®

No deje de tratarse con Pipetecan® sin antes consultar con su médico.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-86136659-APN-DGA#ANMAT

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. ¿CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER PIPETECAN®?

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

Busque atención médica de emergencia si tiene signos de una reacción alérgica a Pipetecan®:

- Ronchas o urticaria;
- Dificultad para respirar; hinchazón de su cara, labios, lengua o garganta.
- También llame a su médico de inmediato si tiene:
- Vómitos o diarrea intensos o continuos;
- Náuseas o vómitos que le impiden beber suficiente líquido;
- Dolor o malestar repentino en el pecho, sibilancia (sonido silbante y chillón al respirar), tos seca, sensación de falta de aire;
- Dolor, enrojecimiento, entumecimiento y descamación de la piel de sus manos o pies;
- Síntomas de deshidratación: sensación de mucha sed o calor, no poder orinar, sudoración intensa o piel caliente y seca; o
- Recuentos bajos de células sanguíneas: fiebre, escalofríos, síntomas similares a los de la gripe, encías inflamadas, llagas en la boca, llagas en la piel, frecuencia cardíaca rápida (pulsaciones rápidas), piel pálida, moretones que se forman con facilidad, sangrado inusual, sensación de mareo.

Los efectos secundarios comunes de Pipetecan® pueden incluir:

- Diarrea, estreñimiento;
- Náuseas, vómitos, dolor de estómago, pérdida del apetito;
- Debilidad;
- Fiebre, dolor u otros signos de infección;
- Pruebas de función hepática anormales; o
- Pérdida temporal del cabello.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-86136659-APN-DGA#ANMAT

Esta no es una lista completa de efectos secundarios y pueden ocurrir otros. Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

Esta lista no incluye todas las interacciones que pueden ocurrir con Irinotecán.

Comunicación de efectos adversos

Si tiene efectos secundarios, tome contacto con su médico de inmediato. Esto incluye los posibles efectos secundarios que no figuran en este prospecto. También puede informar los efectos secundarios directamente comunicándose con Laboratorios Richmond, o ANMAT (datos de contacto ubicados al final del prospecto). Al informar sobre los efectos secundarios, puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. ¿CÓMO DEBO CONSERVAR?

- Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el estuche y la etiqueta del frasco. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes
- No utilice ningún envase si observa que está estropeado o muestra signos de manipulación.

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. Proteger de la luz. Se recomienda que el frasco permanezca en el estuche hasta el momento del uso. No congelar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1, 2, 3, 5 y 10 frasco ampollas de 2,5 ml, 5,0 ml y 7,5 ml.

“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.”



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-86136659-APN-DGA#ANMAT

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.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

CERTIFICADO N° 48209

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

“Fecha de revisión última.....”



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-86136659-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-84030674- RICHMOND -Inf pacientes - Certificado N48.209

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.29 12:57:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.29 12:57:17 -03:00