



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **4378**

BUENOS AIRES, 05 JUL 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011593-12-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y de rótulos para la Especialidad Medicinal denominada C.P.T. 11 / IRINOTECAN CLORHIDRATO (TRIHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/5 ml, aprobada por Certificado Nº 48.341.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 4378

Que a fojas 434 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y de rótulos presentado para la Especialidad Medicinal denominada C.P.T. 11 / IRINOTECAN CLORHIDRATO (TRIHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/5 ml, aprobada por Certificado N° 48.341 y Disposición N° 6765/99, propiedad de la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 315 a 431.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6765/99 los prospectos autorizados por las fojas 316 a 353 y los rótulos autorizados por la foja 315, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **43718**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.341 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-011593-12-3

DISPOSICIÓN Nº **43718**


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

nc







"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4378** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.341 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: C.P.T. 11 / IRINOTECAN CLORHIDRATO (TRIHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/5 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6765/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011923-98-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos y rótulos.	Anexo de Disposición N° 6765/99.-	Prospectos de fs. 316 a 353, 355 a 392 y 394 a 431, corresponde desglosar de fs. 316 a 353.- Rótulos de fs. 315, 354 y 393, corresponde desglosar de fs. 315.-

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

Handwritten marks: a vertical line with a hook at the top and the number '104' below it.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

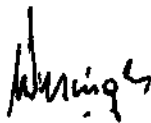
*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 48.341 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....
05 JUL 2013

Expediente Nº 1-0047-0000-011593-12-3

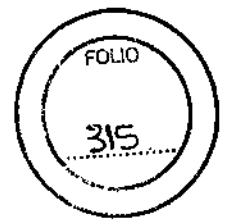
DISPOSICIÓN Nº **4378**

nc


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

MSA

4378



C.P.T.11

IRINOTECAN CLORHIDRATO (TRIHIDRATO) 20,0 mg/5,0 ml
Solución Inyectable

1 frasco ampolla de 5 ml contiene Irinotecan clorhidrato (trihidrato) 100 mg

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
INDUSTRIA ARGENTINA

Lote n°:
Vencimiento:

Cada Frasco ampolla de 5 ml contiene:

Irinotecan clorhidrato (Trihidrato)..... 20,0 mg
Sorbitol..... 45,0 mg
Ácido Láctico..... 0,9 mg
Agua para inyectable..... c.s.p. 5,0 ml

Posología:

Ver prospecto interior de envase

CONSERVAR A TEMPERATURA CONTROLADA ENTRE LOS 15 Y LOS 25°C
PROTEGER DE LA LUZ

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe expenderse bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta"

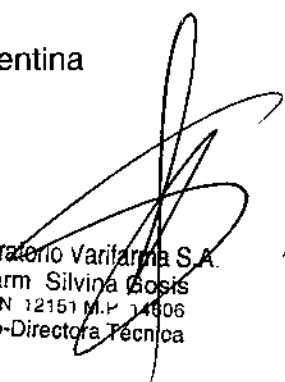
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°48.341

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

Elaborado en:

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar - Buenos Aires - Argentina

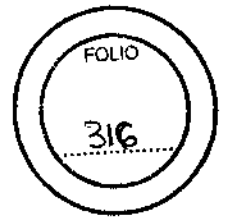
Director Técnico: Dr. Nelson E. Corazza - Farmacéutico



Laboratorio Varifarma S.A.
Farm. Silvina Bosis
M.N. 12151 M.P. 14006
Co-Directora Técnica

KOA

4378



C.P.T.11
IRINOTECAN CLORHIDRATO (TRIHIDRATO)
Solución Inyectable 100 mg

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

DESCRIPCION: Cada frasco ampolla de 5 ml contiene: Irinotecan 100 mg (20,0 mg/5,0 ml)

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA por frasco ampolla

Irinotecan Clorhidrato (Trihidrato).....	20,0 mg
Sorbitol.....	45,0 mg
Ácido Láctico.....	0,9 mg
Agua para inyectable c.s.p.....	5,0 ml

CODIGO ATC:

L01XX19

ADVERTENCIAS:

1.- La inyección de C.P.T. 11 debería ser administrada sólo bajo la supervisión de un profesional médico que tenga experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos del cáncer. El control apropiado de las diferentes complicaciones que pudieren surgir sólo resulta posible cuando se encuentran disponibles los elementos de diagnóstico así como las instalaciones para llevar a cabo los tratamientos correspondientes.

2.- C.P.T. 11 puede inducir formas tempranas y tardías de diarrea que parecen ser mediadas por diferentes mecanismos. Ambas formas de diarrea pueden ser severas. La diarrea temprana puede ocurrir durante o dentro de las 24 horas de la administración de C.P.T. 11, pudiendo ser precedida por síntomas colinérgicos como aumento de la salivación, rinitis, miosis, lagrimeo, diaforesis y calambres abdominales, y puede observarse una mejoría con atropina. La "diarrea tardía", que puede producirse transcurridas más de 24 horas luego de la administración de C.P.T.11, puede ser más prolongada y puede conducir a una deshidratación y a un desequilibrio de electrolitos lo cual puede conducir a serios riesgos para la vida normal de la persona. La diarrea tardía debería ser tratada con celeridad con loperamida. Los pacientes con diarrea severa deberían ser monitoreados. Hay que darles líquido y lograr el reemplazo de electro litos si se han deshidratado (ver ADVERTENCIAS). En caso de producirse una diarrea severa, debería interrumpirse la administración de C.P.T.11. Si desarrollaran fiebre, neutropenia severa o íleo deberán recibir terapia con antibióticos.

3.- Pueden observarse casos de mielosupresión (ver ADVERTENCIAS).

ACCION TERAPEUTICA
 Antineoplásico

Laboratorio Vianfarma S.A.
 Farm. Silvina Gosis
 M.N. 12157 M.P. 14606
 Co-Directora Técnica

MOA

INDICACIONES:

Está indicado para el tratamiento de aquellos pacientes con carcinoma del colon o del recto, también podrá estar indicado en pacientes con enfermedad recurrente o progresiva luego del tratamiento con una terapia basada en la administración de fluorouracilo (5-FU).

ACCION FARMACOLOGICA:**Mecanismo de acción:**

Irinotecan es un derivado de camptotecina. Las camptotecinas interactúan específicamente con la enzima topoisomerasa I que alivia la tensión torsional del ADN induciendo roturas reversibles de las cadenas simples. Irinotecan, y su metabolito activo SN-38, se unen al complejo topoisomerasa I - ADN e impide la religadura de estas roturas reversibles de las cadenas simples. La investigación sugiere que la citotoxicidad de Irinotecan se debe al daño de ADN de doble cadena producido durante el transcurso de la síntesis del ADN cuando los enzimas repetidores interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa 1, el ADN y, ya sea, Irinotecan o SN-38. Las células mamarias no pueden reparar eficientemente estas roturas de doble línea.

Farmacodinamia:

Irinotecan sirve como un precursor soluble en agua del metabolito lipofílico SN-38. SN-38 se forma a partir de Irinotecan por un clivaje mediatizado por la carboxilesterasa del enlace carbamato existente entre la porción de camptotecina y la cadena lateral de dipiperidina. SN-38 es aproximadamente 1000 veces tan potente como Irinotecan como un inhibidor de la topoisomerasa I purificada a partir de las líneas celulares tumorales de humanos y roedores. Los ensayos de citotoxicidad in vitro demuestran que la potencia de SN-38 relativa a Irinotecan varía de 2 a 2000 veces. No obstante, el área bajo la curva (AUC) para el SN-38 es de 2 % frente a 8% de Irinotecan y su unión a proteínas plasmáticas del 95%, frente al 50% de Irinoteca. Aún se desconoce cuál es la contribución precisa de SN-38 a la actividad de Irinotecan. Tanto Irinotecan como SN-38 existen en una forma de lactona activa y en una forma inactiva del anión del hidroxácido. Existe un equilibrio dependiente del pH entre esas dos formas tal que un pH ácido promueve la formación de la lactona, mientras que un pH más básico favorece la forma aniónica del hidroxácido.

La administración de Irinotecan ha resultado en una actividad antitumoral en los ratones que padecían cáncer y en xenoinjertos de diversos tipos histológicos.

Farmacocinética:

Luego de la infusión intravenosa de Irinotecan en humanos, las concentraciones plasmáticas del mismo declinan de una manera multiexponencial, con una vida media de eliminación de alrededor de 6 a 12 horas. La vida media de eliminación correspondiente al metabolito activo SN-38 es de alrededor de 10 a 20 horas. Las vidas medias de eliminación de las formas lactona activa de Irinotecan y SN-38 han resultado ser similares a aquellas correspondientes a Irinotecan y SN-38 totales debido a que las formas lactona e hidroxácido se encuentran en equilibrio.

Superado el rango de dosis de 50 a 350 mg/m² el AUC de Irinotecan aumenta en forma lineal con la dosis administrada; el AUC de SN-38 aumenta, aunque en forma menos proporcional a la dosis administrada. Por lo general, se observan las concentraciones máximas del metabolito activo SN-38 dentro del lapso de 1 hora con posterioridad a la finalización de una infusión de 90 minutos de irinotecan. Los

413



parámetros farmacocinéticos para Irinotecan y SN-38 luego de una infusión de 90 minutos de Irinotecan de 125 y 340 mg/m² fueron determinados en dos estudios clínicos en pacientes con tumores sólidos **Tabla 1:**

**Tabla 1. Sumario de promedio (± Desviación estándar) Irinotecan y SN-38
Parámetros farmacocinéticos en pacientes con tumores sólidos.**

Dosis (mg/m ²)	Irinotecan			SN-38				
	C _{máx} (ng/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng.h/ml)	t _{1/2} (h)	V _z (l/m ²)	CL total (l/h/m ²)	C _{máx} (ng/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng.h/ml)	t _{1/2} (h)
125 (N=64)	1,660 ± 797	10,220 ± 3,270	5,8 ^a ± 0,7	110±48,5	13,3±6,01	26.3 ± 11.9	229 ± 108	10.4 ^a ± 3.1
340 (N=6)	3,392 ± 874	20,604 ^b ± 6,027	11,7 ± 1,0	234±69,6	13,9±4,0	56.0 ± 28.2	474 ± 245	21.0 ^b ± 4.3

C_{máx} Concentración Máxima en plasma

AUC₀₋₂₄ - Área bajo la curva de la concentración-tiempo, por tiempo 0 a 24 horas luego de finalizar la infusión de 90-minutos

t_{1/2} - Tiempo de Eliminación medio

V_z - Volumen de distribución de fase de eliminación terminal

CL - Clearance Total del sistema

^a Muestra de plasma recogido por 24 horas seguido a la finalización de la infusión de 90-minutos

^b Muestra de plasma recogido por 48 horas seguido a la finalización de la infusión de 90-minutos. Debido al largo periodo de recolección, estos valores dan mayor precisión de observación del tiempo de eliminación medio de Irinotecan y SN-38.

Irinotecan exhibe una moderada unión a proteínas plasmáticas (de 30% a 68%). El SN-38 está más unido a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 95%). La proteína plasmática a la cual con mayor frecuencia se unen Irinotecan y SN-38 es la albúmina.

Metabolismo y Excreción: La conversión metabólica de Irinotecan al metabolito activo SN-38 es mediada por enzimas de la carboxilesterasa y fundamentalmente tiene lugar en el hígado. SN-38 posteriormente experimenta la conjugación para formar un metabolito glucurónico. El metabolito glucurónico de SN-38 presentaba 1/50 a 1/100 la actividad de SN-38 en los ensayos de citotoxicidad haciendo uso de dos líneas celulares in vitro.

La excreción urinaria de Irinotecan es del 11% al 20%, del SN-38 <1% y del metabolito glucurónico de SN-38, 3%. La excreción urinaria y biliar acumulativa de Irinotecan y sus metabolitos (SN-38 y el glucurónico de SN-38), durante el término de 48 horas con posterioridad a la administración de Irinotecan, en dos pacientes presentaron entre el 25% (100 mg/m²) y el 50% (300 mg/m²) aproximadamente.

Farmacocinética en Poblaciones Especiales:

Geriátricas: En un estudio donde participaron 162 pacientes se observaron diferencias entre pacientes ≥ 65 años de edad y pacientes < 65 años de edad. Aunque la curva AUC₀₋₂₄ para el SN-38 en pacientes ≥ 65 años de edad fue 11% mayor que los menores de 65 años, la diferencia no es estadísticamente significativa. No se recomienda un ajuste de dosis.

Laboratorio Farifarma S.A.
Fátima Silvina Gosis
M.A. 21.11.14606
Co-Directora Técnica

100

Pediátricas: Los parámetros farmacocinéticos para Irinotecan y SN-38 fueron determinados en 2 pruebas pediátricas con tumores sólidos con una dosis de 50 mg/m² (en una infusión de 60 minutos) y de 125 mg/m² (en una infusión de 90 minutos).

El clearance medio de Irinotecan fue de 17.3 ± 6.7 l/h/m² para la dosis de 50 mg/m² y de 16.2 ± 4.6 l/h/m² para la dosis de 125 mg/m², los cuales son comparables con los resultados en adultos. El AUC de SN-38 fue similar en adultos y niños. Una mínima acumulación de Irinotecan y SN-38 fue observado en pacientes pediátricos que recibieron regímenes de dosis diarias. [Diariamente 5 días cada 3 semanas o diariamente todos los días por 2 semanas cada 3 semanas]

Sexo: En apariencia, la farmacocinética de Irinotecan no parece verse influenciada por el sexo del paciente.

Raza: No se ha evaluado la influencia de la raza sobre la farmacocinética de Irinotecan.

Insuficiencia Hepática: El clearance de Irinotecan se ve disminuido en pacientes con insuficiencia hepática mientras que la exposición al metabolito activo SN-38 se ve incrementada en comparación con pacientes con función hepática normal. La magnitud de estos efectos es proporcional al grado de deterioro hepático el cual puede medirse por el aumento de las concentraciones plasmática de bilirrubina total y transaminasas. No obstante la tolerabilidad al Irinotecan de pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina > 2 mg/ dl), no ha sido suficientemente evaluada y no se recomienda ajustes de dosis.

Insuficiencia Renal: No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Irinotecan. Es por eso, que se debe tener precaución en pacientes con función renal dañada. Irinotecan no es recomendada para el uso en pacientes en diálisis.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Dosis Inicial y Modificaciones a la Dosis:

La dosis inicial recomendada de Irinotecan inyectable es de 125 mg/m². Todas las dosis deberían ser administradas como una infusión intravenosa durante más de 90 minutos (ver Preparación de la Solución de la Infusión). El régimen recomendado de tratamiento es de 125 mg/m², siendo esta dosis administrada una vez a la semana, durante el término de 4 semanas de duración, seguido de un período de descanso de 2 semanas. A partir de entonces, pueden repetirse regímenes adicionales de tratamiento cada 6 semanas (es decir, 4 semanas de tratamiento seguidas de 2 semanas sin tratamiento). Las dosis posteriores deberían ser ajustadas hasta alcanzar una dosis mínima de 200 mg/m², en decrementos de 50 mg/m² dependiendo de la tolerancia al tratamiento que ofrece cada paciente en particular. En tanto y en cuanto no se desarrolle ninguna toxicidad intolerable, puede continuarse el tratamiento con tratamientos adicionales de Irinotecan indefinidamente en aquellos pacientes que alcancen una respuesta o en los pacientes cuya enfermedad permanezca estable.

Debería efectuarse un exhaustivo monitoreo sobre los pacientes para comprobar la existencia de niveles de toxicidad. En la tabla que se detalla más adelante, se describen las modificaciones recomendadas para las dosis durante un ciclo de terapia y al comienzo de cada ciclo de terapia posteriores. Tales observaciones se basan en toxicidades comúnmente observadas con la administración de Irinotecan. La terapia con CPT 11 debería interrumpirse cuando se produce una diarrea tardía, grado 3 ó 4 (ver PRECAUCIONES, Información para los Pacientes) o cuando se observa alguna otra toxicidad intolerable. Las modificaciones de las dosis para las toxicidades hematológicas, diferentes de aquellas vinculadas con la neutropenia (Ej. Leucopenia, anemia o trombocitopenia, y plaquetas) durante el transcurso de un ciclo de terapia y al comienzo de un ciclo posterior de terapia, son las mismas que las recomendadas para el tratamiento de neutropenia. Las modificaciones de las dosis para las

NOTA

toxicidades no-hematológicas, diferentes de aquellas vinculadas con la diarrea (náusea, vómitos, etc.) durante el transcurso de un ciclo de terapia, son las mismas que las modificaciones recomendadas para el tratamiento de la diarrea.

Al comienzo de un ciclo posterior de terapia, la dosis de Irinotecan debería ser disminuida en 25 mg/m^2 , comparada con la dosis inicial correspondiente al ciclo de la terapia anterior, para el caso de otras toxicidades no-hematológicas, clasificadas bajo grado 3 ó 4.

Todas las modificaciones de las dosis deberían basarse en la peor toxicidad precedente. No debería comenzarse un nuevo ciclo de terapia hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado hasta alcanzar $\geq 1500 \text{ mm}^3$ y el recuento de plaquetas se haya recuperado hasta alcanzar $\geq 100.000 \text{ mm}^3$ y hasta que se haya solucionado definitivamente la diarrea relacionada con el tratamiento. En tal sentido, debería demorarse en 1 ó 2 semanas el comienzo del tratamiento para permitir que el paciente se recupere de los efectos de la toxicidad vinculada con el tratamiento que se está siguiendo. Si tras un período de demora de 1 a 2 semanas, el paciente no se ha recuperado, debería entonces tenerse en cuenta la posibilidad de discontinuar la administración de Irinotecan.

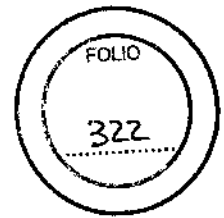
Se recomienda que los pacientes reciban una premedicación con agentes antieméticos (ver "PRECAUCIONES", Generalidades)

MOA

Toxicidad (Grado según el NCI)* (valor)	Durante un Curso de Terapia	Al comienzo de los siguientes cursos de terapia y (Luego de la recuperación adecuada), comparada con la dosis inicial en el curso previo
No hay toxicidad	Se mantiene el nivel de dosis	↑ 25 mg/m ² hasta llegar a una dosis máxima de 150 mg/m ²
Neutropenia: 1 (1500 a 1900 mm ³) 2 (1000 a 1400 mm ³) 3 (500 a 900 mm ³) 4 (<500 mm ³)	Se mantiene el nivel de dosis ↓ 25 mg/m ² Se omite la dosis, entonces ↓ 25 mg/m ² cuando se resuelve a ≤ grado "2" Se omite la dosis, entonces ↓ 50 mg/m ² cuando se resuelve a ≤ grado "2"	Se mantiene el nivel de dosis Se mantiene el nivel de dosis ↓ 25 mg/m ² ↓ 50 mg/m ²
Fiebre neutropénica (neutropenia grado "4" y ≥ fiebre grado "2")	Se omite la dosis, entonces ↓ 50 mg/m ² cuando se resuelve.	↓ 50 mg/m ²

Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de la dosis para leucopenia, trombocitopenia y anemia durante un curso de terapia y al inicio de los cursos posteriores de terapia, también se fundamentan en los criterios de toxicidad determinados por el NCI y son las mismas que las modificaciones recomendadas para tratar la neutropenia.	
--	--	--

Diarrea 1 (2-3 heces fecales/día > preS) 2 (4-6 heces fecales/día > preS) 3 (7-9 heces fecales/día > preS) 4 (≥ 10 heces fecales/día > preS)	Se mantiene el nivel de dosis ↓ 50 mg/m ² Se omite la dosis, entonces ↓ 25 mg/m ² cuando se resuelve a ≤ grado "2" Se omite la dosis, entonces ↓ 50 mg/m ² cuando se resuelve a ≤ grado "2"	Se mantiene el nivel de dosis Se mantiene sólo tox. 6 grado "2" ↓ 25 mg/m ² si hay solo grado "2" de tox. ↓ 50 mg/m ²
Otras toxicidades no-hematológicas 1 2 3 4	Se mantiene el nivel de dosis ↓ 25 mg/m ² Se omite la dosis, entonces ↓ 25 mg/m ² cuando se resuelve a ≤ grado "2" Se omite la dosis, entonces ↓ 50 mg/m ² cuando se resuelve a ≤ grado "2"	Se mantiene el nivel de dosis ↓ 25 mg/m ² ↓ 50 mg/m ² ↓ 50 mg/m ²



- * Criterios comunes de toxicidad adoptados por el "National Cancer Institute"
- γ Todas las modificaciones de las dosis deberían basarse en la peor toxicidad precedente
- \$ Pretratamiento
- δ Toxicidad

Precauciones en materia de Preparación y Administración del Producto:

Tal como sucede con cualquier otro agente anticancerígeno potencialmente tóxico, debe tenerse sumo cuidado en el manipuleo y preparado de las soluciones de infusión preparadas a partir de CPT 11 inyectable. Se recomienda el uso de guantes. Si una solución de CPT11 entra en contacto con la piel, lave la zona afectada de inmediato con abundante agua y jabón. Si CPT 11 entra en contacto con las membranas mucosas, lave y enjuague la zona con mucha agua.

Preparación de la Solución de la Infusión:

Inspeccione el contenido del frasco para comprobar si hay alguna partícula material extraña.

Reitere esta inspección una vez que el producto haya sido vertido desde el frasco al interior de la jeringa.

C.P.T.11 inyectable debe ser diluido antes de la infusión. CPT 11 debería ser diluido en una inyección de dextrosa al 5%, o en una inyección de cloruro de sodio al 0.9%, hasta llegar a un rango de concentración final de 0,12 a 2,80 mg/ml. En la mayoría de las investigaciones clínicas, Irinotecan fue administrado en 250 a 500 ml de inyección de dextrosa al 5%.

Desde el punto de vista físico y químico, la solución es estable a temperatura ambiente transcurrida hasta 24 horas y bajo la luz fluorescente. Esta temperatura ambiental se ubica en alrededor de los 25°C. Aquellas soluciones diluidas con una solución de dextrosa al 5%, y almacenadas a temperaturas refrigeradas (aproximadamente de 2 a 8°C) y protegidas de los efectos de la luz, son física y químicamente estables durante un lapso de 48 horas. No se recomienda la refrigeración de mezclas que utilizan una inyección de cloruro de sodio al 0.9%, debido a la baja y esporádica incidencia de partículas visibles.

La congelación de C.P.T. 11 así como las mezclas de CPT 11 puede resultar en una precipitación de la droga y por lo tanto, debería ser evitada. Debido a la posible contaminación microbiológica durante la dilución, se aconseja hacer uso de la mezcla dentro de las 24 horas, si es refrigerada (a una temperatura de 2 a 8°C) o dentro de las 6 horas si la mezcla ha permanecido a temperatura ambiente (de 15 a 30°C).

No deberían agregarse otras drogas a la solución de la infusión. Los productos que implican el uso de drogas parenterales deberían ser inspeccionados visualmente para comprobar la existencia de partículas extrañas y la decoloración antes de iniciarse la administración. Ello debe realizarse cada vez que la solución y el frasco contenedor así lo permitan.

CONTRAINDICACIONES:

Irinotecan es contraindicado en el caso de aquellos pacientes con comprobada hipersensibilidad a la droga.

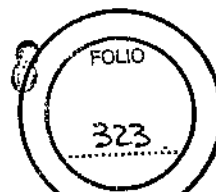
ADVERTENCIAS:

Generales: En pacientes que recibieron como tratamiento clínico Irinotecan/5-FU/LV o 5-FU/LV, se observaron niveles altos de hospitalización, fiebre neutropénica, trombosis, discontinuación del tratamiento en el primer ciclo, y muerte temprana con una condición física grado 2 que en pacientes con una condición física grado 0 o 1.

Laboratorio Vianirma S.A.
 R.M. Silvana Gozís
 M.N. 2157 M.C. 14606
 Co-Directora Técnica

MCA

4371



Diarrea: La inyección de Irinotecan puede inducir formas tempranas y tardías de diarrea que parecen ser producidas por diferentes mecanismos. La "diarrea temprana" (que puede ocurrir durante o dentro de las 24 horas de la administración de Irinotecan) es colinérgica por naturaleza. Puede ser severa si bien, por lo general, resulta ser transitoria.

Puede acompañarse de rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor e hiperperistaltismo intestinal capaz de causar calambres abdominales y puede observarse una mejoría con atropina.

La "diarrea tardía", que puede producirse transcurridas más de 24 horas luego de la administración de Irinotecan, puede ser prolongada y conducir a una deshidratación y a un desequilibrio de electrolitos lo cual puede traer aparejado serios riesgos para la vida del paciente. La diarrea tardía debería ser tratada con celeridad con loperamida pero no más de 48 horas consecutivas en estas dosis debido al riesgo de íleo paralítico, ni durante menos de 12 horas. Asimismo, los pacientes con diarrea severa deberían ser monitoreados con gran cuidado. Hay que darles líquido y lograr el reemplazo de electrolitos si se han deshidratado, y deben recibir antibióticos si desarrollan fiebre, íleo o neutropenia severa.

Después del primer tratamiento, la administración semanal de Irinotecan 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 diarrea tardía de grado 2, 3 o 4 deberían disminuirse las dosis posteriores de Irinotecan durante el mismo ciclo de tratamiento.

Mielosupresión: Se han reportado casos de muertes producto de sepsis como consecuencia de neutropenia grave, en pacientes tratados con Irinotecan. Las complicaciones neutropénicas deben ser rápidamente controladas con antibióticos. La terapia con Irinotecan debería ser temporariamente discontinuada si se registra fiebre neutropénica o si el recuento absoluto de neutrófilos cae por debajo de los 1000/ mm³. Una vez que el paciente nivela su recuento de neutrófilos ($\geq 1000/ \text{mm}^3$) las dosis deberían ser reducidas de acuerdo con el nivel de neutropenia observado.

La administración de rutina del factor estimulante de colonias (CSF) no es necesaria, pero los profesionales médicos pueden considerar dicho uso en pacientes individuales que experimenten neutropenia significativa.

Cuando se evaluaron los tratamientos de administración semanal, la frecuencia de neutropenia grado 3 y 4 fue más alta en pacientes que recibieron irradiación pélvica/abdominal previa que en aquellos que no recibieron dicha irradiación.

(48% [13/27] versus 24% [67/277]; $p=0.04$).

Los pacientes que recibieron irradiación pélvica/abdominal previa se encuentran en mayor riesgo de mielosupresión severa seguido de la administración de CPT11. Basado en escasos datos disponibles, la concurrente administración de CPT11 con irradiación no es recomendable.

Los pacientes con niveles séricos de bilirrubina de 1.0 mg/dl o más, también tuvieron una alta probabilidad de experimentar durante el primer ciclo neutropenia de grado 3 y 4 que en aquellos con niveles de bilirrubina menores a 1.0 mg/dl (50% [19/38] versus 18% [47/266]; $p<0.001$). Pacientes con deficiente glucuronidación de bilirrubina, como aquellos con síndrome de Gilbert, pueden que se encuentren en alto riesgo de mielosupresión cuando reciben tratamiento con CPT11.

Embarazo/Categoría D: Irinotecan puede provocar daño fetal cuando es administrado a embarazadas.

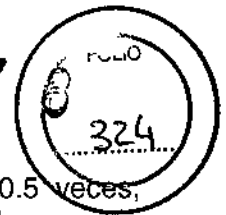
Irinotecan fue embriotóxico en ratas y conejos con dosis significativamente más bajas que aquellas administradas a humanos en mg/m².

La radioactividad relacionada con el ¹⁴C- Irinotecan atraviesa la placenta de las ratas luego de la administración intravenosa de 10 mg/kg (que, en estudios diferentes,

Laboratorio Vanaroma S.A
Farm. Silvana Gosis
M.N. 2751 M. 14606
Co-Directora Técnica

HGA

437



produjo valores de C_{max} y un AUC de Irinotecan de alrededor de 3 y 0.5 veces, respectivamente, los valores correspondientes en pacientes a los cuales se les administró 125 mg/m²).

La administración de una dosis de 6 mg/kg/día, por vía intravenosa de Irinotecan en ratas (que en estudios diferentes, produjo valores de C_{max} y un AUC de Irinotecan de alrededor de 2 y 0.2 veces, respectivamente, de los valores correspondientes en pacientes a los cuales se les administró 125 mg/m²) y en conejos (alrededor de la mitad de la dosis humana semanal recomendada en base a mg/m²) durante el período de organogénesis es embriotóxica, tal lo caracterizado por la incrementada pérdida post-implantación y por el número descendiente de fetos vivos.

Irinotecan resultó ser teratogénico en ratas a las cuales se les habían administrado dosis superiores a 1.2 mg/kg/día (que, en estudios diferentes, produjo una C_{max} de Irinotecan y un AUC de alrededor de 2/3 y 1/40, respectivamente, de los valores correspondientes en pacientes a los cuales se les administró 125 mg/m²) y en conejos con dosis de 6 mg/kg/día (alrededor de la mitad la dosis humana semanal recomendada en base a mg/m²). Los efectos de naturaleza teratogénica incluyeron una variedad de anomalías externas, viscerales y esqueléticas. Irinotecan administrado a ratas madre por el período que siguió a la organogénesis a través del destete, en dosis de 6 mg/kg/día, provocó un descenso en la capacidad de aprendizaje y una disminución del peso corporal femenino en la descendencia. No se llevaron a cabo estudios adecuados y bien controlados del efecto de Irinotecan en las embarazadas. Si la droga se administra durante el transcurso del embarazo o si la paciente ha quedado embarazada, mientras está en tratamiento con esta droga, debería informársele acerca de los riesgos potenciales de este medicamento. Aquellas mujeres que son proclives a embarazarse con facilidad deberían tomar conocimiento de que no deben quedar embarazadas mientras están bajo tratamiento con Irinotecan.

Toxicidad pulmonar: Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) incluyendo la muerte, ha sido reportada en pacientes que recibieron Irinotecan (en combinación y como monoterapia). Los factores de riesgo incluyen la enfermedad pulmonar preexistente, el uso de drogas neumotóxicas, terapia de radiación, y factores estimulantes de colonias. Los pacientes con factores de riesgo deben ser estrechamente monitorizados para detectar síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con Irinotecan. Si aparecen síntomas pulmonares como disnea, tos y fiebre debe solicitarse la interrupción de la quimioterapia en espera de la evaluación del diagnóstico. Si se diagnostica IPD, se debe interrumpir el tratamiento y establecer tratamiento apropiado de ser necesario.

Pacientes con reducida UGT1A1 actividad: Para las personas homocigotas para el alelo UGT1A1*28 (UGT1A1 7/7 genotipo) se incrementa el riesgo de neutropenia iniciando el tratamiento con CPT11.

En un estudio de 66 pacientes que recibieron CPT11 (350mg/m² una vez cada 3 semanas), la incidencia de neutropenia grado 4 en pacientes homocigotas para el alelo UGT1A1*28 fue del 50% y en pacientes heterocigotas para ese alelo (UGT1A1 6/7 genotipo) la incidencia fue del 12.5%. No se observó neutropenia grado 4 en pacientes homocigotas para el alelo tipo salvaje (UGT1A1 6/6 genotipo).

En otro estudio en el que 109 pacientes fueron tratados con CPT 11 (100-125 mg/m²) en combinación con 5-FU/LV, la incidencia de neutropenia de grado 4 en los pacientes homocigotas para el alelo UGT1A1*28 fue del 18,2%, y en pacientes heterocigotas para ese alelo, la incidencia fue del 11,1%. Neutropenia de grado 4 se observó en el 6,8% de los pacientes homocigóticos para el alelo de tipo salvaje

Cuando se administró en combinación con otros agentes, o como agente simple, debería considerarse una reducción en la dosis inicial de CPT11 para pacientes que tienden a ser homocigotas para el alelo UGT1A1*28. Sin embargo, la exacta reducción de la dosis en esta población de pacientes no es conocida y las subsiguientes

Laboratorio Varifarma S.A.
Farm. Silvana Gosis
M.N. 215 / M.P. 14606
Co-Directora Técnica

MOA

78370 U



modificaciones deben ser consideradas basadas en la tolerancia individual del paciente.

UGT1A1 examen: Un examen de laboratorio está disponible para determinar el estado del UGT1A1 en pacientes. El examen puede detectar los genotipos UGT1A1 6/6, 6/7 Y 7/7.

Hipersensibilidad: Han sido observadas reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas severas o anafilaxia. Discontinuar CPT11 si ocurren reacciones anafilácticas.

Insuficiencia renal / fallo renal: Insuficiencia renal y falla renal aguda han sido detectados, en pacientes con gran pérdida de peso y deshidratación debido a vómitos y/o diarrea.

Toxicidad por régimen de 5 días: Fuera de un estudio clínico bien diseñado, CPT11 solución inyectable no debe ser usado en combinación con un régimen de 5-FU/LV durante 4-5 días consecutivos cada 4 semanas debido a los antecedentes de incremento de toxicidad, incluyendo muerte. CPT11 debe ser administrado como es recomendado. (Ver DOSIS Y ADMINISTRACION).

Pacientes con insuficiencia hepática: El uso de CPT11 en pacientes con insuficiencia hepática aguda no ha sido establecido. En los estudios clínicos para todos los regímenes de dosis, Irinotecan no fue administrado a pacientes con niveles séricos de bilirrubina > 2.0 mg/dl, o con niveles de transaminasa > 3 veces el límite superior normal en pacientes sin metástasis de hígado y tampoco a pacientes con transaminasa > 5 veces el límite superior a lo normal con metástasis de hígado. En estudios clínicos con programa de dosis semanales, los pacientes con elevado nivel sérico basal de bilirrubina total (1.0 a 2.0 mg/dl) tuvieron una probabilidad significativamente mayor de experimentar durante el primer ciclo, neutropenia grado 3 y 4 que aquellos con niveles de bilirrubina que fueron menores a 1.0 mg/dl (50% versus 18% [Ver DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, Farmacocinética en poblaciones especiales y FARMACOCINETICA]

PRECAUCIONES:

Generalidades:

Cuidados en el sitio de inyección intravenosa: Irinotecan se administra por una infusión intravenosa. Se debe tener precaución para evitar la extravasación y observar el sitio de aplicación durante la infusión para detectar signos de inflamación. Si ocurre una extravasación, lavar el sitio con agua esterilizada y aplicar hielo.

Medicación con Agentes Antieméticos: Se recomienda que los pacientes reciban una medicación previa con agentes antieméticos. En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona, dada en conjunto con otro tipo de agente antiemético, tal como un bloqueador 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetron o granisetron).

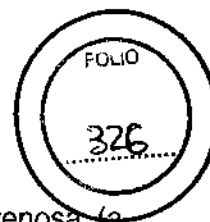
Debería administrarse los agentes antieméticos el mismo día del tratamiento, comenzando, por lo menos, 30 minutos antes de la administración de Irinotecan. Además, los profesionales médicos deberían considerar la posibilidad de proporcionar un régimen antiemético (por ejemplo, proclorperazina), para un uso posterior.

Tratamiento de Diarrea Temprana: En pacientes con diaforesis, calambres abdominales o diarrea temprana (es decir aquella diarrea que se produce durante o dentro de las 24 (veinticuatro) horas de la administración de C.P.T.11), debería

MOR

Laboratorio Varifarma S.A.
Farm. Silvina Gosis
MN 1419, MP 14606
Co-Directora Técnica

4378



considerarse la administración de 0.25 a 1 mg de atropina por vía intravenosa (a menos que esté contraindicada clínicamente).

Pacientes en situación de riesgo particular: Los profesionales médicos deberían tener sumo cuidado al monitorear los efectos de "IRINOTECAN" en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y en aquellos pacientes que ya habían recibido previamente una irradiación pélvica/tumoral (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Pruebas de laboratorio: Se recomienda la realización de un cuidadoso recuento de leucocitos con un recuento diferencial, de hemoglobina y plaquetas antes de administrar cada dosis de Irinotecan.

Interacciones de la Droga: Debería aguardarse que se registren efectos adversos típicos de Irinotecan, tales como mielosupresión y diarrea. Es de destacar que dichos efectos adversos se exacerban por otros agentes antineoplásicos que presentan efectos adversos de similares características.

Aquellos pacientes que previamente habían recibido irradiación abdominal pélvica corren riesgo de contraer mielosupresión con posterioridad a la administración de Irinotecan. No se ha estudiado adecuadamente la administración concurrente de Irinotecan durante el transcurso de la irradiación. En tal caso, no se recomienda su administración.

Se ha reportado linfocitopenia en pacientes que recibieron Irinotecan. Asimismo, resulta posible que la administración de dexametasona como profilaxis antiemética pueda haber aumentado la probabilidad de que se desarrolle linfocitopenia.

No obstante, no se han observado serias infecciones oportunistas. No se han atribuido complicaciones específicamente relacionadas con la linfocitopenia.

Además, se reportó hiperglucemia en pacientes que recibieron Irinotecan. Por lo general, esto se observó en pacientes con antecedentes de diabetes o con una evidencia de intolerancia a la glucosa con anterioridad a la administración de Irinotecan. En tal sentido, es probable que dexametasona, dada como profilaxis antiemética, haya contribuido a que se registraran episodios de hiperglucemia en algunos pacientes.

La incidencia de acatisia en los ensayos clínicos realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal fue superior al 8,5% (4/47 pacientes) cuando se administró proclorperazina, el mismo día en que se administró Irinotecan, que cuando estas drogas fueron dadas en días diferentes (1,3%; 1/80 pacientes). La incidencia al 8,5% de la acatisia, sin embargo, se ubica dentro del rango reportado para el uso de proclorperazina cuando se la administra como medicación previa a otras quimioterapias.

Se debería aguardar que el uso como laxante durante el desarrollo de la terapia de tratamiento con Irinotecan llegaría a empeorar la incidencia o severidad de la diarrea aunque tal hecho no fue estudiado en su totalidad.

En vista de un posible riesgo de deshidratación secundaria a los vómitos o a la diarrea inducida por Irinotecan, debe suspenderse los diuréticos durante cualquier terapia con Irinotecan y lógicamente, durante los vómitos o la diarrea.

Interacciones de las Drogas en las Pruebas de Laboratorio:

No existen interacciones conocidas entre Irinotecan y las pruebas de laboratorio.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Posibilidad de Fertilidad:

Los estudios a largo plazo con Irinotecan no se llevaron a cabo. No obstante, se procedió a administrar a ratas dosis intravenosas de 2 mg/kg ó 25 mg/kg de Irinotecan, una vez por semana, durante 13 semanas (en estudios separados, la dosis de 25 mg/kg produjo una C^{max} de Irinotecan y un AUC 7 y 1,3 veces, los valores respectivos en pacientes a los que se les administró 125 mg/m² semanalmente), para el estudio de la

Farm. Silvina Gosis
M.N. 12151 M. 14606
Co-Directora Técnica

MGA

43718

luego, recuperar tales valores durante el término de 91 semanas. Bajo estas condiciones, se produjo una tendencia lineal significativa correlacionada con la dosis para la incidencia uterina de pólipos endometriales y de sarcomas estromales endometriales. Ni Irinotecan ni SN-38 fueron mutagénicos en el ensayo Ames in vitro. No se observaron efectos adversos significativos sobre la fertilidad y sobre el rendimiento reproductivo general luego de la administración intravenosa de Irinotecan en dosis de hasta 6 mg/kg/día en ratas y conejos. No obstante, se observó atrofia en los órganos reproductores masculinos, luego de haberse administrado dosis múltiples de Irinotecan tanto en roedores, con una dosis de 20 mg/kg (que, en estudios diferentes, produjo valores en la C^{max} de Irinotecan y AUC en aproximadamente 5 y 1 veces, respectivamente los valores con respecto a aquellos pacientes a quienes se les habían administrado 125 mg/m² semanalmente) como en perros, con 0.4 mg/kg (que, en estudios diferentes produjeron valores en la C^{max} del Irinotecan y AUC de aproximadamente 1/2 y 1/15 respectivamente, con respecto a aquellos pacientes a quienes se les habían administrado 125 mg/m² semanalmente).

Embarazo:

Embarazo (ver ADVERTENCIAS)

Lactancia:

En las ratas, se observó radioactividad en la leche dentro de los 5 minutos de finalizada la administración intravenosa de Irinotecan radiomarcado y tuvo una concentración hasta 65 veces mayor que la concentración plasmática después de las 4 horas de su administración. Debido a que son muchas las drogas que son excretadas en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes, se recomienda discontinuar la lactancia durante el tratamiento con Irinotecan.

Uso Pediátrico:

La efectividad de Irinotecan en pacientes pediátricos no ha sido establecida. Se realizaron dos estudios abiertos con un solo régimen de Irinotecan. En un estudio en fase II 170 niños con tumores sólidos refractarios recibieron 50 mg/m² de Irinotecan por 5 días consecutivos cada 3 semanas. Neutropenia grado 3-4 fue observada en 31.8% de los pacientes. La neutropenia se complicó con fiebre en 8.8% pacientes. Diarrea grado 3 y 4 fue observado en 20.6% pacientes. Estos efectos adversos fueron comparados con aquellos observados en adultos. En el segundo estudio clínico fase II 21 niños sin tratamiento previo para el rhabdomyosarcoma, recibieron 20 mg/m² de Irinotecan por 5 días consecutivos en las semanas 0, 1, 3 y 4. Este régimen monodroga fue seguido por una terapia múltiple. La etapa de Irinotecan fue interrumpida debido al alto índice (28.6%) de progresión de la enfermedad y muerte temprana (14%). El perfil de eventos adversos fue diferente que el observado en adultos; Los efectos adversos más importantes grado 3 o 4 fueron deshidratación experimentado por 6 pacientes asociado con hipocalcemia severa en 5 pacientes e hiponatremia en 3 pacientes ; además infección grado 3-4 fue reportado en 5 pacientes.

Uso geriátrico: Pacientes mayores a 65 años de edad deben ser monitoreados debido al alto riesgo de diarrea tardía en esta población. La dosis inicial de CPT11 en pacientes \geq 70 años para la dosis programada cada 3 semanas debe ser de 300 mg/m² (Ver FARMACOLOGIA CLINICA y DOSIS Y ADMINISTRACION).

Interacciones con otros productos medicinales:

5-Fluorouracilo (5-FU) y Leucovorina (LV)

En un ensayo clínico de fase 1 que involucró a Irinotecan , 5 FU y LV en 26 pacientes con tumores sólidos, la disposición de Irinotecan no se vio significativamente alterada cuando se administraron concomitantemente con estas drogas.

Laboratorio Vianfarma S.A.
Farm. Silvana Gosis
M.L. 2137 M.L. 14608
Co-Directora Técnica

1000

Si bien la C^{max} y AUC del SN-38, el metabolito activo, se redujeron (en un 14% y 8%, respectivamente) cuando se administró 5-FU y LV luego de Irinotecan, en comparación con los casos de cuando se administró Irinotecan solo, esta secuencia de administración se utilizó en los ensayos de combinación y es recomendada.

No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa in vitro o in vivo a fin de evaluar la influencia de Irinotecan sobre la disposición de 5-FU y LV.

La co-administración de 5-FU/ácido fólico en el régimen de combinación no cambia la farmacocinética del Irinotecan.

Hierba de San Juan:

En un estudio farmacocinético pequeño (n=5) en el que se co-administró 350 mg/m² de Irinotecan con 900. mg de hierba de San Juan (Hypericum perforatum), se observó una reducción del 42% en el metabolito activo de Irinotecan, SN-38 y las concentraciones plasmáticas.

La Hierba de San Juan es un inductor de las enzimas del CYP3A4. La exposición al metabolito activo SN-38 se ve reducida en pacientes que recibieron simultáneamente Hierba de San Juan, ésta deberá discontinuarse al menos 2 semanas antes del primer ciclo de Irinotecan y la Hierba de San Juan está contraindicada durante el tratamiento con Irinotecan.

Ketoconazol:

Es un fuerte inhibidor de las enzimas del CYP3A4. Los pacientes que reciben ketoconazol de manera simultánea han aumentado la exposición a Irinotecan y su metabolito activo SN-38. Un estudio demostró que la co-administración de ketoconazol dio como resultado una reducción del 87% en el AUC y un aumento de 109% del AUC de SN-38 en comparación con Irinotecan administrado sólo.

Se deberá proceder con precaución en los casos de pacientes que tomen simultáneamente fármacos conocidos por inhibir (ketoconazol) o inducir (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoina) el metabolismo de la droga por el citocromo P4503A4. La administración concurrente de Irinotecan con un inhibidor/inductor de esta vía metabólica puede alterar el metabolismo de Irinotecan y debe evitarse.

Los pacientes deben discontinuar el ketoconazol al menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con Irinotecan y ketoconazol está contraindicada durante el tratamiento.

Agentes bloqueantes neuromusculares:

Como Irinotecan tiene actividad anticolinesterasa y las drogas de este tipo pueden prolongar los efectos bloqueantes neuromusculares de suxametonio y el bloqueo neuromuscular de drogas no-despolarizantes puede actuar como antagonista.

Sulfato de atazanavir:

La co-administración de este medicamento un inhibidor de CYP3A4 y UGT1A1 tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica a SN-38, el metabolito activo de Irinotecan. Los médicos deben considerar este punto cuando co-administran estos fármacos

Anticonvulsivantes:

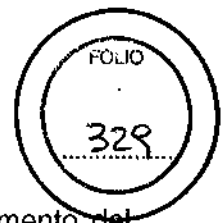
Varios estudios han demostrado que la administración concomitante de drogas anticonvulsivantes que inducen el CYP3A4 (carbamazepina, fenobarbital fenitoina) causa una reducción de la exposición a Irinotecan glucurónido SN-38 y SN-38 y reducción de los efectos farmacodinámicos. Los efectos de tales drogas anticonvulsivantes se reflejaros en la reducción del AUC del SN-38 y SN-38G en un 50% o más. Además de la inducción de las enzimas del citocromo P4503.A4 el aumento de la glucuronidación y la excreción biliar puede tener un papel en la reducción de la exposición a Irinotecan y sus metabolitos.

En los pacientes que requiera tratamiento con anticonvulsivantes, se deberá considerar reemplazar los que inducen las enzimas al menos 2 semanas antes de iniciar la terapia con Irinotecan.

La dexametasona no parece alterar la farmacocinética de Irinotecan.

Interacciones comunes a todos los citotóxicos:

43718



La administración simultánea con anticoagulantes es común debido al aumento del riesgo de eventos tromboticos en las enfermedades tumorales. Si se indican anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, se requiere un aumento de la frecuencia del control de INR(internacional Normalised Ratio) debido a su estrecho índice terapéutico, la alta variabilidad interindividual de trombogenicidad sanguínea y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anti cáncer.

Uso concomitante contraindicado:

Vacuna para la fiebre amarilla: Riesgo de reacción fatal generalizada a la vacuna.

Uso concomitante no recomendado:

Vacuna viva atenuada (excepto fiebre amarilla) riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente fatal, (infecciones) Este riesgo aumenta en individuos que ya están inmunosuprimidos por la enfermedad subyacente.

Use vacunas inactivadas cuando sea necesario (poliomelitis)

Fenitoina: Riesgo de exacerbación de convulsiones, como resultado de la reducción de la absorción digestiva de fenitoina por la droga citotóxica o riesgo de aumento del metabolismo hepático por la fenitoina.

Uso concomitante para considerar:

Ciclosporina, tacrolimus, Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

No se observó evidencia de que el perfil de seguridad de Irinotecan esté influenciado por cetuximab o viceversa. En un estudio publicado, las concentraciones de Irinotecan fueron similares en los pacientes que recibieron en bolo (125 mg/m² de Irinotecan, 500 mg/m² de 5-FU y 20 mg/m² de leucovorina , administrados en ciclos repetidos de 6 semanas, que consistió en un tratamiento semanal por 4 semanas , luego de un descanso de 2 semanas) sólo y en combinación con bevacizumab.

Se analizaron las concentraciones plasmáticas de SN-38 , el metabolito activo de irinotecan, en un subgrupo de pacientes (aproximadamente 30 por grupo de tratamiento)

Las concentraciones de SN-38 fueron, en promedio 33% mayor en pacientes que recibieron Irinotecan/5FU/FA en bolo en combinación con bevacizumab, en comparación con Irinotecan/5FU/FA sólo. Debido a la alta variabilidad inter-paciente y el reducido número de muestra, no se sabe con certeza si el aumento observado en los niveles de SN-38 se debió al bevacizumab. Se observó un pequeño aumento en los eventos adversos grado 3/4(diarrea y leucopenia) en el grupo que recibió bevacizumab. Se reportaron más reducciones de dosis de Irinotecan en pacientes que recibieron Irinotecan/5-FU/FA junto con bevacizumab.

Los pacientes que desarrollen un cuadro grave de diarrea, leucopenia o neutropenia con la combinación de bevacizumab e Irinotecan deben tener la dosis de Irinotecan modificada como se especifica en POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias

Se deben advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de mareos o trastornos visuales que puedan observarse dentro de las 24 horas después de la administración de Irinotecan y deben saber que no pueden conducir u operar maquinarias si e observan estos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS:

Investigaciones Clínicas

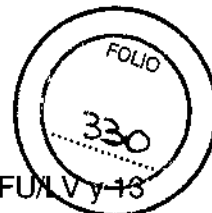
Terapia Combinada como tratamiento de Primera Línea:

En estudios publicados un total de 955 pacientes con carcinoma metastásico colorrectal recibieron los regímenes recomendados de Irinotecan en combinación con 5-FU/LV, 5-FU/LV solo o Irinotecan solo. En dos estudios de Fase III, 370 pacientes recibieron 5-FU/LV y 223 pacientes recibieron Irinotecan solo. En el estudio 1, 49 pacientes (7,3%) murieron dentro de los 30 días posteriores al tratamiento, 21 (9,3%)

MOA

Laboratorio Vanfarma S.A.
Farm. Silvina Gosis
M.N. 223. M.P. 14606
Co-Directora Técnica

43718



recibieron Irfinotecan en combinación con 5-FU/LV, 15 (6,8%) recibieron 5-FU/LV y 13 (5,8%) recibieron Irinotecan solo.

Las muertes potencialmente relacionadas con el tratamiento ocurrieron en 2 (0,9%) de los pacientes que habían recibido Irinotecan en combinación con 5-FU/LV (2 casos de fiebre neutropénica/sepsis) en 3 (1,4%) de los pacientes que habían recibido 5-FU/LV (1 caso de fiebre neutropénica/sepsis, 1 caso de sangrado del SNC por trombocitopenia y 1 caso desconocido) y en 2 (0,9%) pacientes que habían recibido Irinotecan solo (2 casos de fiebre neutropénica) Se reportaron muertes por causas diferentes, durante los 60 días posteriores al tratamiento, en 15 (6,7%) pacientes que habían recibido Irinotecan en combinación con 5-FU/LV , en 16 (7,3) que habían recibido 5-FU/LV y en 15 (6,7%) pacientes que habían recibido Irinotecan solo. Se reportaron casos de discontinuidad del tratamiento como consecuencia de la presencia de eventos adversos en 17 (7,6%) pacientes que habían recibido Irinotecan en combinación con 5-FU/LV, en 14 (6,4%) pacientes que habían recibido 5-FU/LV y en 26 (11,7%) pacientes que habían recibido Irinotecan solo. En el estudio 2, 10 (3,5%) pacientes murieron dentro de los 30 días posteriores al tratamiento: 6 (4,1%) recibieron Irinotecan en combinación con 5-FU/LV y 4 (2,8%) recibieron 5-FU/LV solo. Se registró una muerte potencialmente relacionada con el tratamiento, que ocurrió en un paciente que había recibido Irinotecan en combinación con 5-FU/LV (0,7% sepsis neutropénica).

Se reportaron muertes por causa diferentes, durante los 60 días posteriores al tratamiento, en 3 (2,1%) pacientes que habían recibido Irinotecan en combinación con 5-FU/LV y en 2 (1,4%) pacientes que habían recibido 5-FU/LV solo.

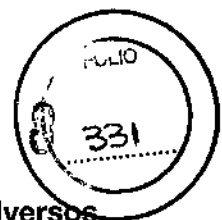
Se reportaron casos de discontinuidad del tratamiento como consecuencia de la presencia de eventos adversos en 9(6,2%) pacientes que habían recibido Irinotecan en combinación con 5-FU/LV 5-FU/LV y en 1 (0,7%) pacientes que habían recibido 5-FU/LV solo. Los eventos adversos clínicamente más significativos entre los pacientes que recibieron una terapia basada en Irinotecan fueron: diarrea, náuseas, vómitos, neutropenia y alopecia. Los eventos adversos clínicamente más significativos entre aquellos pacientes que recibieron una terapia con 5-FU/LV fueron: diarrea, neutropenia, fiebre neutropénica y mucositis. En estudio 1, se registraron casos de neutropenia de grado 4, fiebre neutropénica (definida como fiebre de grado 2 y neutropenia de grado 4) y mucositis, que ocurrieron con menor frecuencia en los regímenes de dosis semanales de Irinotecan/5-FLU/LV que en los regímenes de dosis mensuales de 5-FU/LV.

Las siguientes tablas detallan los eventos adversos clínicamente relevantes que se registraron en los estudios 1 y 2, respectivamente.

100


Laboratorio Farifarma S.A
Farm. Silvina Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606-
Co. Directora Técnica

437



Estudio 1: Porcentaje (%) de pacientes que experimentaron eventos adversos clínicamente relevantes en las terapias combinadas.^a

Eventos adversos	Irinotecan + Bolo de 5-FU/FLV semanalmente por 4 semanas cada 6 semanas (N=226)		Bolo de 5-FU/FLV diario durante 5 días cada 4 semanas (N=219)		Irinotecan semanalmente durante 4 semanas cada 6 semanas (N=223)	
	Grado 1-4	Grado 3-4	Grado 1-4	Grado 3-4	Grado 1-4	Grado 3-4
Valores totales de eventos adversos	100	53,3	100	45,7	99,6	45,7
Gastrointestinal						
Diarrea	84,9	22,7	69,4	13,2	83,0	31,0
tardía	---	15,1	---	5,9	---	18,4
Grado 3	---	7,6	---	7,3	---	12,6
Grado 4	45,8	4,9	31,5	1,4	43,0	6,7
temprana						
Nauseas	79,1	15,6	67,6	8,2	81,6	16,1
Dolor abdominal	63,1	14,6	50,2	11,5	67,7	13,0
Vómitos	60,4	9,7	48,1	4,1	62,8	12,1
Anorexia	34,2	5,8	42,0	3,7	43,9	7,2
Constipación	41,3	3,1	31,5	1,8	32,3	0,4
Mucositis	32,4	2,2	76,3	16,9	29,6	2,2
Hematológicos						
Neutropenia	96,9	53,8	98,6	66,7	96,4	31,4
Grado 3	---	29,8	---	23,7	---	19,3
Grado 4	---	24,0	---	42,5	---	12,1
Leucopenia	96,9	37,8	98,6	23,3	96,4	21,5
Anemia	96,9	8,4	98,6	5,5	96,9	4,5
Fiebre neutropénica	---	7,1	---	14,6	---	5,8
Trombocitopenia	96,0	2,6	98,6	2,7	96,0	1,7
Infección neutropénica	---	1,8	---	0	---	2,2
Trastornos generales en el cuerpo						
Astenia	70,2	19,5	64,4	11,9	69,1	13,9
Dolor	30,7	3,1	26,9	3,6	22,9	2,2
Fiebre	22,2	1,7	32,4	3,6	43,5	0,4
Infección	22,2	0	16,0	1,4	13,9	0,4
Dermatológicos						
Dermatitis exfoliativa	0,9	0	3,2	0,5	0	0
Rash Cutáneo	19,1	0	26,5	0,9	14,3	0,4
Alopecia ^b	43,1	---	26,5	---	46,1	---
Respiratorios						
Disnea	27,6	6,3	16,0	0,5	22,0	2,2
Tos	26,7	1,3	18,3	0	20,2	0,4
Neumonía	6,2	2,7	1,4	1,0	3,6	1,3
Neurológicos						
Mareos	23,1	1,3	16,4	0	21,1	1,8
Somnolencia	12,4	1,8	4,6	1,8	9,4	1,3
Confusión	7,1	1,8	4,1	0	2,7	0
Cardiovascular						
Vasodilatación	9,3	0,9	5,0	0	9,0	0
Hipotensión	5,8	1,3	2,3	0,5	5,6	1,7
Eventos Tromboembólicos ^c	9,3	---	11,4	---	5,4	---
Metabólicos y Nutricionales						
Bilirrubina	87,6	7,1	92,2	8,2	83,9	7,2

Hra

43718



^a Grado de toxicidad de los eventos adversos, basados en los Criterios Comunes de toxicidad (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) (versión 1.0)

^b Pérdida total del cabello= Grado 2

^c 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.

Estudio 2: Porcentaje (%) de pacientes que experimentaron eventos adversos clínicamente relevantes en las terapias combinadas^a

Eventos Adversos	ESTUDIO 2			
	Irinotecan + 5-FU/LV día de infusión 1-2, cada dos semanas (n= 145)		5-FU/LV día de infusión 1-2, cada dos semanas (n= 143)	
	Grado 1-4	Grado 3-4	Grado 1-4	Grado 3-4
Valores totales de eventos adversos	100	72,4	100	39,2
GASTROINTESTINALES				
Diarrea	72,4	14,4	44,8	6,3
tardía	---	10,3	---	4,2
Grado 3	---	4,1	---	2,1
Grado 4	28,3	1,4	0,7	0
Síndrome Colinérgico ^b				
Náuseas	66,9	2,1	55,2	3,5
Dolor abdominal	17,2	2,1	16,8	0,7
Vómitos	44,8	3,5	32,2	2,8
Anorexia	35,2	2,1	18,9	0,7
Constipación	30,3	0,7	25,2	1,4
Mucositis	40,0	4,1	25,7	2,8
HEMATOLOGICOS				
Neutropenia	82,5	46,2	47,9	13,4
Grado 3	---	36,4	---	12,7
Grado 4	---	9,8	---	0,7
Leucopenia	81,3	17,4	42,0	3,5
Anemia	97,2	2,1	90,9	2,1
Fiebre neutropénica	---	2,1	90,9	2,1
Trombocitopenia	32,6	0	32,2	0
Infección neutropénica	---	2,1	---	0
TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO				
Astenia	57,9	9,0	48,3	4,2
Dolor	64,1	9,7	61,5	8,4
Fiebre	22,1	0,7	25,9	0,7
Infección	35,9	7,6	33,6	3,5
METABOLICOS Y NUTRICIONALES				
Bilirrubina	19,1	3,5	35,9	10,6
DERMATOLOGICOS				
Síndrome de pies y manos	10,3	0,7	12,6	0,7
Rash Cutáneo	17,2	0,7	20,3	0
Alopecia ^c	56,6	---	16,8	---
RESPIRATORIOS				
Disnea	9,7	1,4	0,7	0
CARDIOVASCULARES				
Hipotensión	3,4	1,4	0,7	0
Eventos Tromboembólicos ^d	11,7	---	5,6	---

^a Grado de toxicidad de los eventos adversos, basados en los Criterios Comunes de toxicidad (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) (versión 1.0)

Nota

Laboratorio Farifarma S.A
Farm. Silvana Gosis
M.N. 72151 M.T. 14606
Co-Directora Técnica

6371



^b Incluyen: rinitis, hipersalivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, sofocos, calambres abdominales o diarrea (que generalmente se producen durante o dentro de las primeras horas posteriores a la administración de Irinotecan).

^c Pérdida total del cabello= Grado 2

^d 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.

Agente único de tratamiento de segunda línea

Esquema de dosis semanal

En tres estudios clínicos, 304 pacientes con carcinoma metastático de colon o recto que recibieron 5-FU fueron tratados con Irinotecan. Diecisiete de estos pacientes murieron dentro de los 30 días de la administración de Irinotecan. En 5 casos (1.6%), las muertes se debieron a causas potencialmente relacionadas con la administración de la droga.

Uno de estos pacientes murió de sepsis neutropénica sin haber tenido fiebre. La fiebre neutropénica, tuvo lugar en otros 9 pacientes (3.0%). Estos pacientes se recuperaron con tratamiento de soporte. Ciento diecinueve (39.1 %) de estos 304 pacientes fueron hospitalizados un total de 156 veces debido a eventos adversos; 81 (26.6%) pacientes fueron hospitalizados por eventos que, según lo analizado, guardaban relación con la administración de Irinotecan. Las razones principales de esta hospitalización "droga relacionada" 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%).

La primera dosis de al menos, uno de los ciclos con Irinotecan fue reducida para el 67% de los pacientes quienes empezaron los estudios recibiendo una dosis inicial de 125 mg/m². Las reducciones de dosis, ya durante el tratamiento, fueron requeridas para 32% de aquellos ciclos que habían comenzado con un nivel de dosis inicial de 125 mg/m². Las razones más comunes para reducir la dosis administrada fueron diarrea tardía, neutropenia, y leucopenia. Trece pacientes (4.3%) discontinuaron el tratamiento con Irinotecan debido a eventos adversos. Los eventos adversos que se detallan en la siguiente tabla se basan en la experiencia observada sobre un total de 304 pacientes que participaron de los tres estudios ya descritos en la sección.

Eventos adversos ocurridos en >10% de los 304 pacientes con carcinoma metastático de colon o recto^a que habían recibido terapia previa

Sistema corporal y Eventos Adversos	% (Porcentaje) de Pacientes reportados	
	Grado 1-4 del NCI	Grado 3-4 del NCI
GASTROINTESTINAL		
Diarrea (tardía) ^b	88	31
7-9 deposiciones /día (grado 3)	---	(16)
≥ 10 deposiciones/día (grado 4)	---	(14)
Náuseas	86	17
Vómitos	67	12
Anorexia	55	6
Diarrea (temprana) ^c	51	8
Constipación	30	2
Flatulencia	12	0
Estomatitis	12	1
Dispepsia	10	0
HEMATOLÓGICOS		
Leucopenia	63	26
Anemia	60	7
Neutropenia	54	26

Laboratorio Farifarma S.A.
 Farm. Silvana Gosis
 M.N. 215 M.F. 14606
 Co-Directora Técnica

hca

500 a < 1000/mm ³ (grado3)	---	(15)
< 500/mm ³ (grado4)	---	(12)
TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO		
Astenia	76	12
Calambres/Dolores abdominales	57	16
Fiebre	45	1
Dolor	24	2
Dolor de Cabeza	17	1
Dolor de espalda	14	2
Escalofríos	14	0
Infecciones menores ^d	14	0
Edema	10	1
Agrandamiento abdominal	10	0
METABOLICOS Y NUTRICIONALES		
Disminución del peso corporal	30	1
Deshidratación	15	4
Incremento de la fosfatasa alcalina	13	4
Incremento de la AST	10	1
DERMATOLOGICOS		
Alopecia	60	NA ^e
Sudoración	16	0
Rash Cutáneo	13	1
RESPIRATORIOS		
Disnea	22	4
Tos	17	0
Rinitis	16	0
NEUROLOGICOS		
Insomnio	19	0
Mareos	15	0
CARDIOVASCULARES		
Vasodilatación (Enrojecimiento)	11	0

^a Grado de toxicidad de los eventos adversos , basados en los Criterios Comunes de toxicidad (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) (versión 1.0)

^b Ocurre > 24 horas después de la administración de Irinotecan

^c Ocurre ≤ 24 horas después de la administración de Irinotecan

^d Principalmente, infecciones del tracto respiratorio superior

^e No aplicable , pérdida total del cabello= grado 2 del NCI.

Como agente único administrado cada 3 semanas

Un total de 535 pacientes con cáncer colorrectal metastásico cuya enfermedad había progresado después de la terapia previa con 5-FU participaron en los dos estudios de fase III, 316 recibieron Irinotecan, 129 recibieron 5-FU y 90 recibieron el mejor tratamiento de soporte. Once pacientes (3,5%) tratados con Irinotecan murieron dentro de los treinta días posteriores al tratamiento. En tres de los casos (1%), las muertes se relacionaron potencialmente a la administración del fármaco y se atribuyeron a infección neutropénica, diarrea grado 4 y astenia , respectivamente. Un paciente (0,8%) tratado con 5-FU murió dentro de los treinta días posteriores al tratamiento, esta muerte se atribuyó a la diarrea grado 4. Las hospitalizaciones debidas a eventos adversos severos, relacionados o no con la administración de Irinotecan, ocurrieron en por lo menos el 60% de los pacientes que recibieron Irinotecan , en el 63% de los pacientes que recibieron el mejor tratamiento de soporte y en el 39% de los pacientes que recibieron una terapia a base de 5-FU . El 6% de los pacientes tratados con Irinotecan y los 7% de los tratados con la terapia a base de 5-FU interrumpieron su tratamiento debido a eventos adversos.

Los eventos adversos clínicamente más significativos (todos los grados, 1-4) entre los 316 pacientes tratados con Irinotecan fueron: diarrea, alopecia, náuseas, vómitos, síntomas colinérgicos y neutropenia. La siguiente tabla enumera los eventos adversos de grado 3 y 4 reportados entre los pacientes que participaron en los dos estudios realizados, en los que se evaluó el esquema de dosis única administrada cada tres semanas

Porcentaje de pacientes que experimentaron eventos adversos de grado 3-4 en los estudios comparativos de la terapia con Irinotecan administrado como agente único cada 3 semanas^a

Eventos adversos	Estudio 1		Estudio 2	
	Irinotecan (N= 189)	BSC ^b (N= 98)	Irinotecan (N= 127)	5-FU (N= 129)
Total de eventos adversos de Grado 3/4	79	67	69	54
GASTROINTESTINALES				
Diarrea	22	8	22	11
Vómitos	14	8	14	5
Náuseas	14	3	1	4
Dolor abdominal	14	16	9	8
Constipación	10	8	8	6
Anorexia	5	7	6	4
Mucositis	2	1	2	5
HEMATOLOGICOS				
Neutropenia/Leucopenia	22	0	14	2
Anemia	7	6	6	3
Hemorragia	5	3	1	3
Trombocitopenia	1	0	4	2
INFECCION				
Sin neutropenia de grado 3/4	8	3	1	4
Con neutropenia de grado 3/4	1	0	2	0
FIEBRE				
Sin neutropenia de grado 3/4	2	1	2	0
Con neutropenia de grado 3/4	2	0	4	2
TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO				
Dolor	19	22	17	13
Astenia	15	19	13	12
METABOLICOS Y NUTRICIONALES				
Hepáticos ^c	9	7	9	6
DERMATOLOGICOS				
Síndrome de pies y manos	0	0	0	5
Signos Cutáneos ^d	2	0	1	3
RESPIRATORIOS^e	10	8	5	7
NEUROLOGICOS^f	12	13	9	4
CARDIOVASCULARES^g	9	3	4	2
OTROS^h	32	28	12	14

^a Grado de toxicidad de los eventos adversos , basados en los Criterios Comunes de toxicidad (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) (versión 1.0)

^b BSC= mejor tratamiento de soporte

^c Los trastornos hepáticos incluyen ascitis e ictericia

^d Los signos cutáneos incluyen las erupciones cutáneas

^e Los trastornos respiratorios incluyen disnea y tos

^f Los trastornos neurológicos incluyen la somnolencia

^g Los trastornos cardiovasculares incluyen, arritmias, isquemia, hepatomegalia, síncope, vértigo y pérdida de peso.

hoo

Descripción de las reacciones adversas

Gastrointestinal: Diarrea, náuseas y vómitos fueron eventos adversos comunes que siguieron al tratamiento con Irinotecan y pudieron ser severos. Estos eventos se produjeron dentro de las 24 horas de la administración o transcurridas más de 24 horas luego de la administración de Irinotecan. En los estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal el tiempo medio para el inicio de la diarrea tardía fue de 11 días después de la administración de Irinotecan. Para aquellos pacientes que comenzaron el tratamiento con una dosis semanal de 125 mg/m² la duración media de cualquier grado de diarrea tardía resultó ser de 3 días. Entre aquellos pacientes tratados con la dosis semanal de 125 mg/m² que experimentaron diarrea tardía de grado 3 ó 4 la duración media de todo el episodio de diarrea fue de 7 días. La frecuencia de registro de la diarrea tardía, de grado 3 ó 4 fue algo superior en aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento con la dosis de 125 mg/m² si la comparamos con la frecuencia observada en los pacientes a los que se les administró una dosis de 100 mg/m² como dosis inicial (34% versus 23%, p = 0.08). La frecuencia de registro de la diarrea tardía, grado 3 ó 4 resultó ser significativamente superior en aquellos pacientes de > 65 años que en los pacientes de < 65 años de edad (40% versus 23%; p = 0.002). En uno de los estudios realizados, la frecuencia de registro de la diarrea tardía, grado 3 ó 4 fue significativamente superior en los hombres que en las mujeres (43. % versus 16%; p = 0.01).

Sin embargo, no se observaron diferencias de sexo, cuando se observó la frecuencia de registro de la diarrea tardía, grado 3 ó 4 en los otros dos estudios realizados.

Hematológicas: Comúnmente, Irinotecan provocó neutropenia, leucopenia (incluyendo linfocitopenia) y anemia. No fueron demasiado frecuentes los casos de trombocitopenia severa.

La frecuencia de registro de neutropenia grado 3 ó 4 resultó ser significativamente superior en aquellos pacientes que recibieron una irradiación pélvica-abdominal previa que en aquellos pacientes que no recibieron irradiación alguna (48 % versus 24).

Los pacientes con niveles basales de bilirrubina sérica de 1.0 mg/dl o mayor, también tuvieron una alta probabilidad de experimentar durante el primer ciclo neutropenia de grado 3 y 4 que en aquellos con niveles de bilirrubina menores a 1.0 mg/dL (50% versus 18%).

Asimismo, no se observaron diferencias significativas en la frecuencia de la neutropenia grado 3 ó 4 desde el punto de vista de la edad y el sexo.

En los estudios clínicos realizados para evaluarlos esquemas de dosificación semanal la fiebre neutropénica (neutropenia recurrente grado 4 del NCI y fiebre grado 2 o aún mayor) ocurrió en el 3% de los pacientes, el 6% recibió GCSF para el tratamiento de la neutropenia. En el 7% de los pacientes que recibían un tratamiento semanal se observó anemia de grado 3 ó 4 del NCI. Se realizaron transfusiones de sangre en el 10% de los pacientes durante estos estudios clínicos

Trastornos generales en el cuerpo: Astenia, fiebre y dolor abdominal fueron los eventos más comunes de esta naturaleza.

Síntomas Colinérgicos: Los pacientes pueden experimentar síntomas colinérgicos tales como rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, enrojecimiento (vasodilatación) e hiperperistaltismo intestinal que puede causar calambres abdominales y diarrea inicial. Estos efectos se observan durante o poco después de la infusión de Irinotecan y se cree que tienen que ver con la actividad anticolinérgica del Irinotecan inalterado y se espera que ocurran más frecuentemente con dosis mayores.

10/18

Hepáticos: Las anomalías de las enzimas hepáticas de grado 3 ó 4, según lo definido por las normas del NCI, fueron observadas en menos del 10% de los pacientes. Estos efectos por lo general se observaron en pacientes con metástasis hepáticas ya conocidas.

Dermatológicos: Durante el tratamiento con Irinotecan se reportó alopecia. Además, se reportaron casos de erupciones, pero que no resultaron en una discontinuación del tratamiento realizado.

Respiratorio: Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) presentado como infiltrado pulmonar no es común durante la terapia con Irinotecan. En los estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal, se registró disnea grado 3 o 4 del NCI en el 4% de los pacientes. La mitad de los pacientes con disnea tenían metástasis pulmonar, no se sabe en qué magnitud el compromiso pulmonar u otra enfermedad preexistente puede contribuir a la disnea.

Neurológicos: Se observaron insomnio y mareos, pero no resultaron ser tan frecuentes para ser considerados como consecuentes de la administración de Irinotecan. En ocasiones, los mareos pueden haber representado una evidencia sintomática de hipotensión ortostática en aquellos pacientes que registraron deshidratación.

Cardiovasculares: Durante la administración de Irinotecan se observó vasodilatación, (enrojecimiento) que puede causar bradicardia no requiriéndose intervención alguna. Estos eventos se deben al síndrome colinérgico. También se han observado eventos tromboembólicos pero aún no se ha determinado la causa específica de estos eventos.

Investigaciones Clínicas:

Irinotecan fue estudiado en más de 1100 pacientes en Japón. Durante el desarrollo de estos estudios, los pacientes evidenciaron diferentes tipos de tumores, incluyendo cáncer de colon y recto, y fueron tratados con diversas dosis y cronogramas de administración diferentes. En general, los tipos de toxicidad observadas fueron similares a aquellas registradas en las investigaciones clínicas efectuadas en los EE.UU. con Irinotecan. Según informaciones provenientes de investigaciones, pacientes con considerable ascitis o efusiones pleurales veían incrementado el riesgo de contraer neutropenia o diarrea. Un síndrome pulmonar que potencialmente puede poner en peligro la vida, consistente en disnea, fiebre y un patrón vehículo-nodular en las radiografías de tórax fue observado en un pequeño porcentaje de pacientes en los primeros estudios realizados por los investigadores japoneses. Fue difícil evaluar el alcance del aporte de Irinotecan a estos eventos preliminares ya que estos pacientes también tenían tumores pulmonares y algunos registraban trastornos pulmonares no malignos. Como resultado de estas observaciones, no obstante, fueron pocos los pacientes con función pulmonar comprometida, ascitis o bien efusiones pleurales significativas que se animaron a participar de los estudios clínicos.

Experiencia Post-Comercialización:

- Eventos de cardiopatía isquémica han sido observados luego del tratamiento con Irinotecan.
- Casos de megacolon, perforación intestinal, pancreatitis sintomática y elevación asintomática de las enzimas pancreáticas
- Aumento de transaminasas en suero (ejemplo: AST y ALT) en la ausencia de metástasis progresiva en hígado; ha sido reportado aumento transitorio de amilasa y ocasionalmente aumento transitorio de lipasa.
- Ha habido casos infrecuentes de insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo, hipotensión o falla circulatoria en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociada a la diarrea y/o al vómito o sepsis..
- Se observaron reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia severa o reacciones anafilactoides anafilácticas.

- Casos de hiponatremia se reportaron generalmente relacionadas con la diarrea y los vómitos.
- Se reportó disartria transitoria, la cual en algunos casos se atribuyó al síndrome colinérgico observado durante o poco después de la infusión de Irinotecan.
- Efectos tempranos como contracción muscular o calambres y parestesia se han reportado. Se observó la presencia de hipo.

SOBREDOSIS:

En las investigaciones clínicas fase I efectuadas en los EE.UU., se administraron dosis únicas de hasta 345 mg/m² de Irinotecan inyectable a pacientes con diversas clases de cáncer.

Los eventos adversos observados en estos pacientes resultaron ser semejantes a aquellos reportados al administrarse la dosis y al aplicarse el régimen de dosificación recomendados. No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de Irinotecan. Debería instituirse un exhaustivo cuidado de apoyo para impedir la deshidratación debido a la aparición de diarrea así como para tratar cualquier complicación infecciosa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIEREZ (011)4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACION:

En su envase original a temperatura entre 15y 25°C. Proteger de la luz

PRESENTACION:

CPT 11 Solución Inyectable 20mg/5 ml se presenta en envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5,10, 25, 50 y 100 frascos ampolla siendo los cuatro últimos de uso hospitalario exclusivo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°48.341.

"Este medicamento debe expendirse bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta"

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar - Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr. Nelson E. Corazza - Farmacéutico

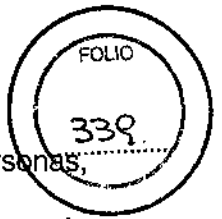
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Laboratorio Varifarma S.A.
Farm. Silvina Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

1/20



- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es CPT 11 y para qué se utiliza
2. Antes de usar CPT 11
3. Cómo usar CPT 11
4. Posibles efectos adversos
- 5 Conservación de CPT 11
6. Información adicional

1. QUÉ ES CPT 11 Y PARA QUE SE UTILIZA

CPT 11 pertenece a un grupo de medicamentos denominados citostáticos (medicamentos contra el cáncer).

CPT 11 se utiliza para el tratamiento del cáncer avanzado de colon y recto en adultos, tanto solo como en combinación con otros medicamentos.

2. ANTES DE USAR CPT 11

No tome CPT 11:

- Si es alérgico (hipersensibilidad) a Irinotecan o a cualquiera de los demás componentes de CPT 11 (ver sección 6, "Información adicional").
- Si padece una enfermedad del intestino o tiene antecedentes de obstrucción intestinal (bloqueo intestinal).
- Si está usted embarazada o dando el pecho.
- Si tiene altos los niveles de bilirrubina en sangre (más de 3 veces el límite superior normal).
- Si tiene la función de su médula ósea muy pobre.
- Si su estado de salud general es deficiente.
- Si está usted utilizando el remedio natural Hierba de San Juan (ver "Uso de otros medicamentos").

Lea el prospecto de cetuximab, a fin de saber en qué casos no puede utilizar este medicamento.

En caso de que alguno de los casos anteriores le sea aplicable, no utilice este medicamento y consulte a su médico.

Tenga especial cuidado con CPT 11:

- Si tiene problemas hepáticos, consulte a su médico. Deberá estar cuidadosamente controlado antes y después del tratamiento. En el caso que tenga un nivel extremadamente alto de bilirrubina en sangre, es posible que no pueda ser tratado con Irinotecan. Su médico comprobará esta circunstancia.
- Este medicamento es solo para adultos. Consulte a su médico si este medicamento se ha prescrito a un niño.
- Debido a que es más probable que el organismo de las personas de edad avanzada actúe de una forma más deficiente que el de las personas más jóvenes, en especial el hígado, el médico que le ha recetado este medicamento deberá fijar con más precaución la dosificación que le corresponde.

h.w.

- Consulte a su médico si tiene problemas renales. En estos casos, no se recomienda el uso de Irinotecan, ya que no se dispone de experiencia sobre su utilización con personas con problemas renales.
- Si tiene relaciones sexuales durante el tratamiento, o en los tres meses siguientes al mismo, deberá tomar medidas anticonceptivas. Esto es aplicable a todos los pacientes, tanto hombres como mujeres.
- Como todos los quimioterápicos, el uso de Irinotecan está asociado a varios efectos adversos que pueden ser graves. A fin de disminuir el riesgo de complicaciones, estos efectos adversos necesitan un cuidado especial.
- Necesitará ser tratado por un equipo de especialistas con experiencia en el uso de este tipo de tratamientos que está utilizando de forma temporal y en el manejo de sus efectos adversos. Sin embargo, es importante que lea la sección 4, "Posibles efectos adversos" y siga cuidadosamente las instrucciones en el caso que aparezca alguno de los síntomas descriptos.

Uso de otros medicamentos

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

- Algunos medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (carbamazepina, fenobarbital y fenitoína), para el tratamiento de infecciones producidas por hongos (ketoconazol), y un medicamento contra las bacterias (rifampicina) pueden alterar la forma de trabajar de irinotecan en el organismo.
- Los preparados a base de Hierba de San Juan no se deben utilizar conjuntamente con irinotecán, ya que pueden afectar a la perfusión de éste medicamento. Debe avisar previamente a su médico antes del inicio del tratamiento con irinotecán si ya está tomando Hierba de San Juan.
- Si le van a operar, informe a su médico o anestesista de que está tomando este medicamento, ya que puede alterar el efecto de algunos medicamentos utilizados durante la cirugía (relajantes musculares).

Precaución: puede que conozca con un nombre distinto a alguno de los anteriores medicamentos. En este prospecto, solamente se nombra al principio activo o al grupo terapéutico del medicamento. Por ello, siempre debe examinar cuidadosamente el envase y prospecto de los medicamentos que ya está tomando, a fin de conocer el nombre del principio activo o el grupo terapéutico del medicamento en cuestión.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Embarazo: No se debe utilizar Irinotecan durante el embarazo.

No debe quedarse embarazada durante el tratamiento con Irinotecan y ni tampoco en los 3 meses posteriores a haberlo finalizado. Si se queda embarazada durante este periodo, debe informar inmediatamente a su médico.

Lactancia: Durante el tratamiento con Irinotecan se debe dejar de dar el pecho.

Conducción y uso de máquinas

Durante las primeras 24 horas después de la administración de Irinotecan, puede sentir mareos o alteraciones de la visión, los cuales pueden afectar a la capacidad de conducir y manejar maquinaria.

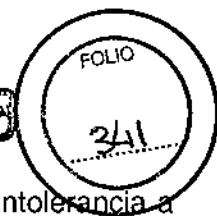
Si se presentan estos síntomas, no conduzca ni use maquinaria.

Información importante sobre algunos de los componentes de CPT11

Laboratorio Farifarma S.A.
Farm. Silvana Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

100

437/8



CPT 11 contiene sorbitol. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de usar este medicamento.

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

3. CÓMO USAR CPT 11

Un especialista le administrará CPT 11. La cantidad de perfusión a administrar dependerá de su edad, peso y estado de salud general. También dependerá de si está recibiendo otro tratamiento para su cáncer. Su médico calculará su área de superficie corporal en metros cuadrados (m²).

Dosis:

• **Tratamiento únicamente con CPT 11:**

La dosis recomendada es de 350 mg/m² cada 3 semanas.

• **Tratamiento con CPT 11 en combinación con 5-fluorouracilo y leucovorina:**

La dosis recomendada es de 180 mg/m² cada dos semanas, seguido de ácido fólico y 5- fluorouracilo mediante una perfusión.

En el caso de que se le administre CPT 11, conjuntamente con cetuximab, lea el prospecto del mismo en cuanto a la dosificación.

Su médico ajustará estas dosis dependiendo de su estado y de si padece algún efecto adverso.

Modo de administración de la perfusión:

CPT 11 se administra como perfusión en una vena durante un intervalo de 30 a 90 minutos.

Duración del tratamiento:

Su médico decidirá la duración del tratamiento. Ésta dependerá de su condición médica.

Si advierte que el efecto de CPT 11 es demasiado fuerte o demasiado débil, consulte a su médico o farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de estos efectos adversos pueden ser ligeramente menos frecuentes según se le administre CPT 11 como único medicamento, o junto con otros.

Efectos adversos graves:

Los siguientes efectos adversos son todos de carácter grave. En el caso de sufrir alguno de ellos, es posible que necesite una atención médica urgente.

Diarrea

Hay dos tipos de diarrea, que pueden distinguirse por el momento en que ésta se inicia. La "diarrea temprana" que se inicia antes de las 24 horas después de la perfusión y la "diarrea tardía" que se inicia pasadas 24 horas después de la perfusión.

MCA

Laboratorio Vanafarma S.A
Farm. Silvina Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

En el caso de que tenga algún tipo de diarrea, es importante que siga cuidadosamente estas instrucciones.

- **Si la diarrea empieza antes de las 24 horas posteriores a la perfusión** ("diarrea temprana") debe contactar inmediatamente con su médico o enfermero/a el cual le proporcionará un tratamiento adecuado. No utilice ningún tratamiento que su médico le haya recetado para la "diarrea tardía"
Esta "diarrea temprana" afecta a menos de 1 de cada 10 pacientes. Puede sentir otros síntomas como:
 - sudoración, escalofríos,
 - espasmos en el estómago
 - moqueo de la nariz
 - ojos llorosos, inflamados o rojizos
 - trastornos de la visión, contracción de las pupilas,
 - mareos,
 - disminución de la presión sanguínea, ensanchamiento de los vasos sanguíneos,
 - sensación de malestar,
 - salivación excesiva.

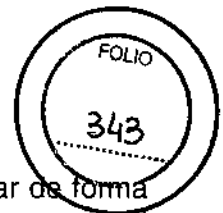
Consulte a su médico o enfermero/a en cuanto a todos sus síntomas.

- **Si la diarrea empieza pasadas 24 horas después de la perfusión** ("diarrea tardía"). Tan pronto como tenga su primera deposición líquida, haga lo siguiente sin retraso:
 1. Empiece inmediatamente el tratamiento para la diarrea prescrito por el médico que le está tratando con Irinotecan.
 2. El medicamento normalmente recomendado para tratar la diarrea es la loperamida (4 mg como dosis de inicio y posteriormente 2 mg cada 2 horas). Debe continuar este tratamiento durante 12 horas después de la última deposición líquida, no debiendo modificar esta dosificación. No debe tomar loperamida más allá de 48 horas consecutivas o durante menos de 12 horas. No debe modificar la dosis recomendada de loperamida.
 3. Beba grandes volúmenes de agua y/o bebidas que contengan sales (agua mineral gasificada, bebidas carbonatadas o sopas).
 4. Consulte tan pronto como sea posible con el médico que le está tratando con Irinotecan respecto a la diarrea. Si su médico no está disponible, consulte con el equipo del departamento en el cual le están administrando este medicamento.
La "diarrea tardía" afecta a más de 1 de cada 10 pacientes.
- **Debe consultar a su médico si:**
 - tiene náuseas y vómitos así como diarrea
 - tiene fiebre así como diarrea
 - sigue teniendo diarrea 48 horas después del inicio del tratamiento de la misma

No tome ningún tratamiento para la diarrea distinto del que le haya recetado su médico o enfermero/a y las bebidas descriptos anteriormente.

Disminución de las células blancas sanguíneas (neutropenia)

La neutropenia es una reducción en el número de ciertas células blancas sanguíneas que juegan un importante papel en combatir las infecciones. La neutropenia y las infecciones afectan a más de 1 de cada 10 pacientes en tratamiento con Irinotecan.



Por este motivo, el médico que le está tratando (p. ej. MG) deberá controlar de forma regular durante el tratamiento con Irinotecan el número de células en su sangre el médico que le prescribe Irinotecan debe conocer el resultado de estos ensayos.

En el caso de que usted tenga fiebre, esto puede ser un indicio de infección asociada con esta neutropenia.

Esto puede convertirse en una situación con peligro para la vida y requiere un inmediato tratamiento. La fiebre neutropénica afecta a menos de 1 de cada 10 pacientes.

- **Si tiene fiebre (si su temperatura es superior a 38 °C)**, y especialmente si también tiene diarrea, avise inmediatamente a su médico o enfermero/a, dado que es necesario un tratamiento directo y apropiado.

Náuseas y vómitos

Antes de cada tratamiento con Irinotecan debería tomar un medicamento para los vómitos. Las náuseas y vómitos (sensación y estado de malestar) afectan a más de 1 de cada 10 pacientes.

Reacción alérgica grave

Los siguientes síntomas de una reacción alérgica grave afectan a menos de 1 de cada 1000 pacientes:

- caída rápida de la presión sanguínea, pulso rápido y débil,
- aspecto pálido, piel fría,
- inquietud, reducción en el nivel de la consciencia,
- hinchazón de la cara o garganta que pueden causar dificultad al tragar o una dificultad extrema para la respiración.

Si tiene alguno de estos síntomas, contacte inmediatamente con su médico o enfermero/a.

Dificultades en la respiración

Enfermedad pulmonar intersticial que se presenta como falta de aliento, tos seca y ruidos en la inspiración afecta a menos de 1 de cada 100 pacientes.

Si tiene dificultad al respirar, contacte inmediatamente con su médico o enfermero/a.

Otros posibles efectos adversos

Consulte a su médico si alguno de los efectos adversos se convierte en molesto.

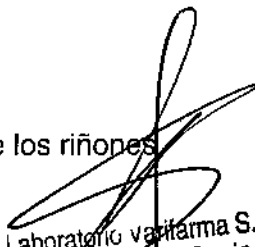
Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes):

- disminución del número de glóbulos rojos de la sangre que pueden ocasionar palidez en la piel y debilidad o falta de aliento,
- disminución de las plaquetas sanguíneas que pueden incrementar el riesgo de moratones y hemorragias,
- fiebre sin infección,
- pérdida reversible del pelo,
- cambios en las pruebas sanguíneas que señalan la manera en que está trabajando el hígado (ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina).

Frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes):

- debilidad (astenia),
- estreñimiento,
- deshidratación, normalmente asociada con diarrea y/o vómitos,
- resultados anormales de los ensayos sobre el funcionamiento de los riñones (creatinina).

MCA


Laboratorio Vacitama S.A.
Farm. Silvana Gosis
MEX 12151 M.P. 14606
Co-Directora Técnica



Poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 1.000 pacientes):

- reacciones alérgicas leves como erupción y picor,
- reacciones leves en la piel, reacciones leves en el lugar de la perfusión,
- efectos tempranos, como dificultades respiratorias,
- obstrucción intestinal, íleo,
- hemorragias en el estómago e intestinos (hemorragia gastrointestinal),
- diarrea que es grave, dura mucho tiempo o contiene sangre, con dolor en el estómago o fiebre (colitis pseudomembranosa),
- insuficiencia renal, presión sanguínea baja y fallo cardíaco-vascular, en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociados a diarrea y/o vómitos o sepsis.

Raro (entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes):

- inflamación grave del intestino grueso que causa dolor abdominal y/o diarrea (colitis, colitis isquémica y colitis ulcerativa); inflamación del apéndice; perforaciones en los intestinos,
- inflamación del páncreas con dolor grave de la parte alta del abdomen y que irradia a la espalda, también con náuseas y vómitos,
- dolor de estómago,
- inflamación de las membranas mucosas (mucositis),
- disminución leve del apetito,
- aumento de la presión sanguínea (hipertensión) durante o después del tratamiento,
- espasmos con calambres de los músculos y sensaciones de cosquilleo, picor u hormigueo sin causa aparente (parestesia),
- disminución de los niveles de potasio y sodio en sangre que pueden causar debilidad muscular, contracciones, cansancio y confusión o un ritmo anormal del corazón. Esto normalmente está relacionado con diarrea y vómitos.

Muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes):

- disminución de las plaquetas sanguíneas causada por anticuerpos,
- aumento de los niveles de algunos enzimas digestivos que digieren azúcares y grasas,
- trastornos transitorios del habla.

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

5. CONSERVACIÓN DE CPT 11

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice CPT 11 después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche, La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

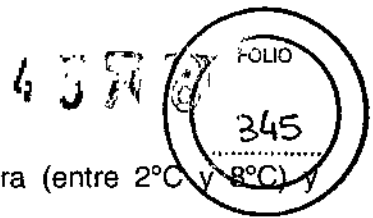
No conservar a temperatura superior a 25°C.

Después de la dilución:

La solución de Irinotecan debe utilizarse inmediatamente después de su reconstitución con cloruro de sodio 0,9 % y dextrosa 5 %, ya que no contiene conservantes antibacterianos. Si la reconstitución y la dilución se realizan en condiciones asépticas estrictas (por ejemplo, en una campana de flujo laminar), la solución de Irinotecan debe utilizarse (perfusión finalizada) dentro de 24 horas si se almacena hasta 25°C.

Laboratorio Varifarma S.A
Farm. Silvana Gosis
M.M. 1215 / M.F. 14806
Co-Directora Técnica

Handwritten mark



y luz fluorescente, o a 48 horas si se conserva en heladera (entre 2°C y 8°C) y protegida de la luz, tras la apertura del vial.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de CPT 11

El principio activo es Irinotecan clorhidrato (Trihidrato)

Un ml de concentrado de solución para perfusión contiene 20 mg de Irinotecan clorhidrato (Trihidrato)

Cada vial de 5 ml contiene 100 mg de Irinotecan clorhidrato (Trihidrato) (100 mg/5 ml).
Los demás componentes son: ácido láctico, sorbitol, y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de CPT 11 y contenido del envase

CPT 11 es una solución transparente en un vial de vidrio ámbar de 10 ml con cierre de goma gris recubiertos con teflón y tapa de aluminio con goma color magenta Flip-off.

Envases de 1 vial de 10 ml.

ESTA INFORMACIÓN ESTÁ DESTINADA ÚNICAMENTE A MÉDICOS O PROFESIONALES DEL SECTOR SANITARIO

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de Irinotecan Clorhidrato (Trihidrato).

Cada vial de 10 ml contiene 100 mg de Irinotecan Clorhidrato (Trihidrato) (100 mg/5 ml).

Excipientes:

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 45 mg de sorbitol y 0,9 mg de ácido láctico y agua para inyectable.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección "Relación de excipientes".

Indicaciones terapéuticas

CPT 11 está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal avanzado:

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

CPT 11 en combinación con cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecan.

Posología y forma de administración

Sólo para adultos.

Laboratorio Farifarma S.A
Farm. Silvina Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

Mora

Después de diluir CPT 11, la perfusión se debe realizar en una vena periférica o central.

Dosis recomendada

En monoterapia (en pacientes previamente tratados)

La dosis recomendada es de 350 mg/m² de CPT 11 administrados en perfusión intravenosa, durante un periodo de 30 a 90 minutos cada tres semanas (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

En terapia combinada (en pacientes no tratados previamente)

La seguridad y eficacia de irinotecan en combinación con 5-fluorouracilo (5FU) y ácido folínico (AF) ha sido estudiada, con la siguiente pauta de administración:

Irinotecan y 5FU/AF cada 2 semanas.

La dosis recomendada de Irinotecan es de 180 mg/m², administrados en perfusión intravenosa cada 2 semanas durante un periodo de 30 a 90 minutos, seguido de perfusión con ácido folínico y 5- fluorouracilo.

Para la posología y forma de administración concomitante de cetuximab, ver la ficha técnica de este medicamento.

Normalmente, se usa la misma dosis de irinotecán que la administrada en los últimos ciclos del régimen anterior que lo contenía. El Irinotecan no debe administrarse antes de que haya transcurrido una hora desde la finalización de la perfusión de cetuximab.

Ajustes de dosis

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

Si procede, al comienzo de la siguiente perfusión, la dosis de Irinotecan y 5FU, debe reducirse de acuerdo con el peor grado de acontecimiento adverso observado en la perfusión previa. El tratamiento debe retrasarse 1-2 semanas hasta que exista una recuperación completa de estos efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Debe aplicarse una reducción del 15 al 20 % en la dosis de Irinotecan y/o 5FU, en caso de:

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

Las recomendaciones para la modificación de la dosis de cetuximab cuando se administra en combinación con Irinotecan se deben seguir conforme a la ficha técnica de este medicamento.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática:

Monoterapia: En pacientes con un estado general de la OMS ≤ 2 , se debería determinar la dosis inicial de Irinotecan en función del nivel plasmático de bilirrubina (hasta 3 veces el límite superior del rango normal). En estos pacientes con hiperbilirrubinemia y tiempo de protrombina superior al 50%, se reduce el aclaramiento

de Irinotecan, por lo tanto, aumenta el riesgo de toxicidad hematológica. En este grupo de población se deben realizar semanalmente recuentos sanguíneos completos.

- En pacientes con un nivel de bilirrubina hasta 1,5 veces el límite superior del rango normal (OMS), la dosis recomendada de Irinotecan es de 350 mg/ m²
- En pacientes con un nivel de bilirrubina de entre 1,5 a 3 veces el límite superior del rango normal (OMS), la dosis recomendada de Irinotecan es de 200 mg/ m²
- Pacientes con un nivel de bilirrubina por encima de 3 veces el límite superior del rango normal (OMS), no deben ser tratados con irinotecán (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

No existen datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática tratados con Irinotecan en terapia combinada.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se recomienda el uso de Irinotecan en pacientes con insuficiencia renal, dado que no se han llevado a cabo estudios en este grupo de pacientes (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Ancianos:

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en ancianos. Sin embargo, se debe elegir con precaución la dosis en este grupo de población, debido a que con mayor frecuencia presentan una disminución de las funciones biológicas. Este grupo de población necesitará una vigilancia más intensa (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Niños

Irinotecan no se debe utilizar en niños.

Método de administración

Irinotecan es citotóxico, ver "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".

Irinotecan se debe administrar como bolo intravenoso o perfusión intravenosa con una duración no inferior a 30 minutos y no superior a 90 minutos.

Duración del tratamiento

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

Contraindicaciones

- Historial de reacción de hipersensibilidad grave al Clorhidrato Irinotecan (trihidrato) o a alguno de los excipientes del medicamento.
- Enfermedad inflamatoria crónica del intestino y/o obstrucción intestinal (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
- Embarazo y lactancia (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo")
- Nivel de bilirrubina > 3 veces el límite superior del rango normal (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo")
- Insuficiencia grave de la médula ósea
- Estado general de la O.M.S. > 2.
- Uso concomitante con Hierba de San Juan (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Para contraindicaciones adicionales de cetuximab, ver la ficha técnica de este medicamento.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

Diarrea tardía

Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de diarrea tardía, es decir, diarrea que puede aparecer más de 24 horas después de la administración de Irinotecan y en cualquier momento antes de la administración del ciclo siguiente. En monoterapia, la mediana de tiempo de la primera deposición líquida fue cinco días después de la perfusión de Irinotecan. Estos pacientes deben informar rápidamente a su médico de la aparición de la diarrea y comenzar el tratamiento adecuado inmediatamente.

Los pacientes con un riesgo superior de diarrea son aquellos que han sido previamente tratados con radioterapia abdominal/ pélvica, los pacientes con hiperleucocitosis basal, en pacientes con estado general ≥ 2 y en mujeres. Si no es tratada de forma adecuada, la diarrea puede ser mortal, especialmente si el paciente tiene neutropenia concomitante.

Tan pronto aparezca la primera deposición líquida, el paciente debe beber importantes volúmenes de bebidas que contengan electrolitos y debe iniciarse inmediatamente un tratamiento antidiarreico adecuado. El tratamiento antidiarreico se prescribirá en el departamento en el que se haya administrado el Irinotecan. Una vez fuera del hospital, los pacientes deben obtener la medicación prescrita para que puedan tratar la diarrea tan pronto como aparezca. Además, deben informar inmediatamente a su médico o al hospital donde se le haya suministrado el Irinotecan, de la aparición de dicha diarrea.

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

Además del tratamiento antidiarreico, si la diarrea está asociada a neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm³), debe administrarse de modo profiláctico un antibiótico de amplio espectro.

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

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

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

En los pacientes que presentan una diarrea grave, se recomienda una reducción de la dosis para los siguientes ciclos (ver "Posología y forma de administración").

Hematología

Durante el tratamiento con Irinotecan, se recomienda monitorizar semanalmente los recuentos sanguíneos. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de neutropenia y de la importancia de la aparición de fiebre. Toda neutropenia febril (temperatura > 38°C y recuento de neutrófilos ≤ 1.000 células/mm³) debe ser urgentemente tratada en un hospital, con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa.

En pacientes con acontecimientos adversos graves de tipo hematológico, se recomienda reducir la dosis en administraciones posteriores (ver "Posología y forma de administración").

En pacientes con diarrea grave hay mayor riesgo de infecciones y de toxicidad hematológica. En pacientes con diarrea grave, se debe realizar un recuento completo de las células sanguíneas.

Pacientes con insuficiencia hepática

Antes del inicio del tratamiento y antes de cada ciclo, debe realizarse un control de la función hepática.

Se debe realizar una monitorización semanal de los recuentos sanguíneos completos en pacientes con niveles de bilirrubina entre 1,5 a 3 veces el límite superior del rango normal, ya que estos pacientes tienen un aclaramiento reducido de Irinotecan y, por lo tanto, un riesgo incrementado de hematotoxicidad. En pacientes que presenten un valor de bilirrubina de más de 3 veces el límite superior del rango normal, ver "Contraindicaciones".

Náuseas y vómitos

Antes de cada tratamiento con Irinotecan, se recomienda el tratamiento profiláctico con antieméticos. Son frecuentes las náuseas y vómitos. Los pacientes con vómitos asociados a diarrea tardía deberán ser hospitalizados tan pronto como sea posible.

Síndrome colinérgico agudo

En caso de síndrome colinérgico agudo (diarrea precoz y ciertos síntomas como sudoración, dolor abdominal, lagrimeo, miosis e hipersalivación), conviene administrar sulfato de atropina (250 microgramos por vía subcutánea) si no hay contraindicaciones clínicas.

Debe tenerse precaución en pacientes con asma. Si el paciente experimenta un síndrome colinérgico grave y agudo, se recomienda la administración profiláctica de sulfato de atropina en las siguientes dosis de Irinotecan.

Trastornos respiratorios

Laboratorio Varifarma S.A.
Farm. Silvana Gosis
M.N. 1215 / M.P. 14606
Co-Directora Técnica

Mora

Es poco común la aparición de enfermedad pulmonar intersticial con el desarrollo de infiltrados pulmonares durante el tratamiento con Irinotecan. La enfermedad pulmonar intersticial puede ser mortal.

Los factores de riesgo posiblemente asociados con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial incluyen el uso de medicamentos pneumotóxicos, radioterapia y de factores de crecimiento. Los pacientes expuestos a los factores de riesgo se deberán controlar cuidadosamente por si aparecen síntomas respiratorios, antes y durante el tratamiento con Irinotecan

Ancianos

El tratamiento con Irinotecan debe administrarse con precaución en este tipo de pacientes, debido a que con mayor frecuencia presentan una disminución de las funciones biológicas, en particular la función hepática (ver "Posología y forma de administración").

Pacientes con obstrucción intestinal

Estos pacientes no deben ser tratados con irinotecán hasta que se resuelva la obstrucción intestinal (ver "Contraindicaciones").

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios en este grupo de población (ver "Posología y forma de administración").

Pacientes con actividad reducida de uridin difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)

Una vía metabólica para inactivar el metabolito activo del Irinotecan SN-38, es la glucuronidación al glucurónido inactivo SN-38 (SN-38G) mediante la enzima uridin difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1). En ciertos individuos, está reducida la actividad de la UGT1A1 por el polimorfismo de UGT1A1*28 o la deficiencia congénita de UGT1A1 (síndrome tipo 1 y tipo 2 de Crigler-Najjar). Los datos obtenidos de un metaanálisis indican que los sujetos que son homocigóticos para el alelo UGT1A1*28 tienen un riesgo aumentado de toxicidad hematológica (grado III-IV) cuando se administra Irinotecan a dosis moderadas o altas (>150 mg/m²). No se puede excluir la relación entre el genotipo UGT1A1 y la ocurrencia de diarrea inducida por Irinotecan.

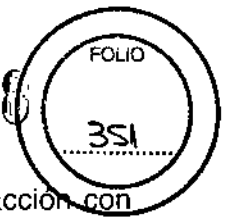
Debe aplicarse la rutina de inicio de dosis cuando se administra Irinotecan 20 mg/ml a pacientes de los que se sabe son homocigóticos para el polimorfismo UGT1A1*28. Sin embargo, deben controlarse cuidadosamente los individuos de los que se sabe son homocigóticos para UGT1A1*28, en base a la relación entre el genotipo y la toxicidad hematológica. En caso de ocurrir al inicio del tratamiento una toxicidad hematológica inaceptable, debe considerarse el proporcionar una reducción de la dosis a este tipo de pacientes. Se desconoce la exacta reducción de la dosis en esta población de pacientes, por lo que las paulatinas modificaciones en las dosis se harán en base a la tolerancia de cada paciente al tratamiento.

Otros

Este medicamento contiene sorbitol, por lo que no es adecuado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa

Raramente, se han observado casos de insuficiencia renal, hipotensión o colapso circulatorio en pacientes que habían sufrido episodios de deshidratación asociada a diarrea y/o vómitos, o sepsis.

Se deben tomar medidas anticonceptivas (tanto para los hombres como para las mujeres) durante, y al menos hasta tres meses después, de la finalización del tratamiento. La administración concomitante de Irinotecan con inhibidores fuertes (por ejemplo, ketoconazol) o inductores (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, Hierba de San Juan) del CYP3A4, puede alterar el metabolismo de



Irinotecan, por lo que se debe evitar la administración conjunta (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se puede rechazar la posibilidad de interacción entre Irinotecan y agentes bloqueantes neuromusculares. El Irinotecan es un anticolinesterásico, y los medicamentos con actividad anticolinesterasa pueden prolongar el efecto bloqueante neuromuscular del suxametonio y antagonizar el bloqueo neuromuscular de medicamentos no despolarizantes.

Algunos estudios han demostrado que la administración concomitante de medicamentos anticonvulsivantes inductores del CYP3A (p.ej carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) provoca una reducción de la exposición a Irinotecan, SN-38 y SN-38 glucurónido y una reducción de sus efectos farmacodinámicos. Los efectos de tales medicamentos anticonvulsivantes se reflejan en una disminución del AUC de SN-38 y SN-38G en un 50% o más. Además de la inducción de las enzimas del citocromo P450 3A, el aumento de la glucuronidación y el aumento de la excreción biliar pueden desempeñar un papel importante en la reducción de la exposición a irinotecán y sus metabolitos.

Un estudio ha mostrado que la administración conjunta de ketoconazol dio como resultado una disminución del AUC de APC del 87% y un aumento del AUC de SN-38 del 109% en comparación a Irinotecan administrado solo.

Se deben tomar precauciones en pacientes que están tomando actualmente medicamentos que inhiben (p.ej. ketoconazol) o inducen (p.ej. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) el metabolismo de medicamentos por el citocromo P450 3A. La administración concomitante de Irinotecan con un inhibidor /inductor de esta vía metabólica puede alterar el metabolismo de Irinotecan y debe evitarse. (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

En un pequeño estudio farmacocinético (n=5), en el que se administró conjuntamente Irinotecan 350 mg/m² con 900 mg de Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) se observó un descenso del 42% en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de Irinotecan, SN-38. Los preparados de Hierba de San Juan descienden los niveles plasmáticos del SN-38. Consecuentemente, los preparados de Hierba de San Juan no deben administrarse con Irinotecan (ver "Contraindicaciones").

La administración concomitante de 5-fluorouracilo/ácido folínico en régimen combinado no cambia la farmacocinética de Irinotecan.

No existe ninguna evidencia de que el perfil de seguridad de Irinotecan esté influenciado por cetuximab o viceversa.

Relación de excipientes

Ácido láctico

Sorbitol

Agua para inyectable.

Incompatibilidades

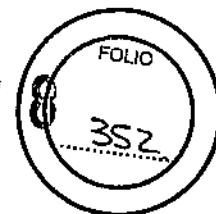
No se han descrito

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

MSA

Laboratorio Farmafarma S.A
Farm. Silvina Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

43718



Período de validez

Sin abrir: 2 años

Después de la dilución:

La solución de Irinotecan debe utilizarse inmediatamente después de su reconstitución con cloruro de sodio 0,9% y dextrosa 5%, ya que no contiene conservantes antibacterianos. Si la reconstitución y la dilución se realizan en condiciones asépticas estrictas (por ejemplo, en una campana de flujo laminar), la solución de Irinotecan debe utilizarse (perfusión finalizada) dentro de 24 horas si se almacena hasta 25°C y luz fluorescente, o en 48 horas si se conserva en heladera (entre 2°C y 8°C) y protegida de la luz, tras la apertura del vial.

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C los viales de Irinotecan

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver la sección "Período de validez".

Naturaleza y contenido del envase

CPT11 se presenta en vial de vidrio ámbar de 10 ml (20 mg/5 ml), con cierre de goma gris recubierta con teflón y tapa de aluminio con goma magenta de Flip-off.

Tamaño de envase:

1 vial de 10 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Como con otros agentes antineoplásicos, Irinotecan debe ser preparado y manipulado con precaución.

Se deben utilizar gafas, máscara y guantes.

Si la solución o perfusión de Irinotecan entra en contacto con la piel, enjuagar el área afectada con gran cantidad de agua y después lavar con agua y jabón. En caso de contacto con las mucosas, lavar a fondo con agua.

Preparación de la perfusión intravenosa para su administración

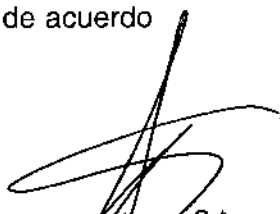
Como todos los medicamentos que pueden administrarse mediante inyección, la solución de Irinotecan debe realizarse en condiciones asépticas. Si se observa cualquier precipitado en los viales o en la solución de perfusión, debe desecharse el producto de acuerdo con los procedimientos habituales para eliminación de agentes citotóxicos.

Extraer asépticamente la cantidad requerida de irinotecán del vial con una jeringa calibrada e inyectar en una bolsa de o frasco de perfusión de 250 ml conteniendo o una solución de cloruro de sodio al 0,9% o una solución de dextrosa al 5%. La solución a perfundir se debe mezclar completamente mediante rotación manual.

Eliminación

Todos los materiales no utilizados o los de desecho deben ser eliminados de acuerdo con las normativas locales para los compuestos citotóxicos.

HA


Laboratorio y Farmacia S.A
Farm. Silvina Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

437



CONSERVACION:

En su envase original a temperatura entre 15y 25°C. Proteger de la luz

PRESENTACION:

CPT 11 Solución Inyectable 20mg/5 ml se presenta en envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5,10, 25, 50 y 100 frascos ampolla siendo los cuatro últimos de uso hospitalario exclusivo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°48.341.

"Este medicamento debe expenderse bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta"


Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar - Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr. Nelson E. Corazza - Farmacéutico

Mora



Laboratorio varifarma S.A
Farm Silvina Gosis
M.N 12751 M.P. 14606
Co-Directora Técnica