



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-5905-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 22 de Julio de 2019

Referencia: 1-47-3110-6956-18-8

VISTO el Expediente N° 1-47-3110-6956-18-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones UNIFARMA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de esta Administración Nacional, de un nuevo producto médico.

Que las actividades de elaboración y comercialización de productos médicos se encuentran contempladas por la Ley 16463, el Decreto 9763/64, y MERCOSUR/GMC/RES. N° 40/00, incorporada al ordenamiento jurídico nacional por Disposición ANMAT N° 2318/02 (TO 2004), y normas complementarias.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección Nacional de Productos Médicos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico marca Lumi nombre descriptivo Microesferas de embolización y nombre técnico Microesferas, Embolización, Administración de Medicamentos, de acuerdo con lo solicitado por UNIFARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2019-54339606-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM- 954-172”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTÍCULO 4º.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta disposición.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado de Autorización será de cinco (5) años, a partir de la fecha de la presente disposición.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4º. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

Nombre descriptivo: Microesferas de embolización.

Código de identificación y nombre técnico UMDNS: 20-403 Microesferas, Embolización, Administración de Medicamentos.

Marca(s) de (los) producto(s) médico(s): Lumi.

Clase de Riesgo: IV.

Indicación/es autorizada/s: Para utilizarse como agente embolizante con o sin la administración de doxorubicina o irinotecán. Las microesferas DC Bead LUMITM sin cargar están indicadas para la embolización de tumores hipervasculares no malignos y las malformaciones arteriovenosas (MAV).

Uso en indicaciones malignas:

- Las microesferas DC Bead LUMITM están indicadas principalmente como agente embolizante para el tratamiento local de tumores malignos hipovascularizados en el hígado.

- Las microesferas DC Bead LUMITM son compatibles con doxorubicina para el tratamiento local de tumores en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC). La doxorubicina se puede cargar antes de la embolización y, como acción secundaria, las microesferas eluyen una dosis continua, controlada y local en

el tumor después de la embolización.

- Las microesferas DC Bead LUMITM también están indicadas para la embolización de vasos sanguíneos que suministran sangre al cáncer maligno colorrectal con metástasis hepática (mCCR).

- Las microesferas DC Bead LUMITM son compatibles con el irinotecán que se puede cargar antes de la embolización y, como acción secundaria, eluyen una dosis continua, controlada y local en la metástasis hepática de cáncer colorrectal después de la embolización.

Modelo/s: RO2D001, RO2D103.

Período de vida útil: 24 meses.

Forma de presentación: Unitaria.

Método de Esterilización: Vapor de agua.

Condición de uso: Venta exclusiva a profesionales e instituciones sanitarias.

Nombre del fabricante: Biocompatibles UK Ltd.

Lugar/es de elaboración: Chapman House, Farnham Business Park, Weydon Lane, Farnham Surrey, GU9 8QL, Reino Unido.

Expediente N° 1-47-3110-6956-18-8

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.07.22 17:59:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.22 17:59:45 -0300



Proyecto de instrucciones de uso

Importado por:

Unifarma S.A.

Céspedes 3857, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel. (011) 5218-0600

Fabricado por:

Biocompatibles UK Ltd,

Chapman House, Farnham Business Park, Weydon Lane, Farnham Surrey, GU9 8QL,

Reino Unido

Nombre genérico: Microesferas de embolización

Marca: Lumi

Contenido: 1 unidad

Producto médico de un solo uso , no reesterilizar, Estérilizado por vapor de agua

Condiciones de transporte, almacenamiento y uso: Ambiente fresco y seco al abrigo de la luz solar directa, las temperaturas extremas o la humedad elevada.

Vida útil: 24 meses

Lea atentamente el manual de instrucciones antes de utilizar el producto.

VENTA EXCLUSIVA A PROFESIONALES e INSTITUCIONES SANITARIAS

Director Técnico: Farm. Martín Villanueva. M.N. 14.790

Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-954-172

(No debe utilizarse si el envase está abierto o dañado).

.DESCRIPCIÓN

DC Bead LUMI™ son microesferas de hidrogel no reabsorbibles, biocompatibles, radiopacas y calibradas con precisión. Las microesferas se producen a partir de alcohol polivinílico y contienen una parte radiopaca unida mediante un enlace covalente. Las microesferas permiten la carga y elución de doxorubicina o irinotecán.

UNIFARMA S.A.

CLAUDIO DI LAUDADIO
APODERADO

Página 1 de 17

IF-2019-54339606-APN-DNPM#ANMAT

Página 1 de 18

UNIFARMA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
MARTIN VILLANUEVA
FARMACEUTICO - M.N. 14.790



Proyecto de instrucciones de uso

Las microesferas DC Bead LUMI™ se fabrican para ser inherentemente radiopacas y visibles mediante técnicas de imagen (tomografía computarizada [TC], tomografía computarizada de haz cónico [TCHC] y fluoroscopia). Las microesferas DC Bead LUMI™ están disponibles en los siguientes tamaños:

Tamaño	Color de la etiqueta
70-150µm	Negro
100-300µm	Amarillo

PRESENTACIÓN:

- Frasco de vidrio de 10 ml.
- Cada frasco contiene aproximadamente 2 ml del producto en una solución salina estéril amortiguadora de fosfato. El volumen total de microesferas DC Bead LUMI™ y de la solución salina fisiológica estéril es de aproximadamente 8 ml.
- El frasco está sellado con tapón de aluminio que incluye una tapa de color.
- Cada envase contiene un dispositivo de acceso a vial con ventilación Vialok™ de 20 mm (Yukon Medical LLC, 4021 Stirrup Creek, Durham, NC, EE. UU., CE0086) para extraer las microesferas DC Bead LUMI™ del frasco.
- Las microesferas DC Bead LUMI™ son de uso individual. No debe volver a esterilizarlo. Deseche cualquier material que no haya utilizado.

ALMACENAMIENTO:

- Los frascos sin abrir de microesferas DC Bead LUMI™ deben almacenarse en un lugar seco, en su envase original. Proteja el producto de la luz.
- Utilice el producto antes de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del frasco.
- No refrigerar o congelar.
- El almacenamiento y la manipulación de la doxorubicina o del irinotecán se deben realizar de acuerdo con las instrucciones del fabricante correspondiente.

Almacenamiento de microesferas DC Bead LUMI™ cargadas con doxorubicina

- Las microesferas DC Bead LUMI™ cargadas con doxorubicina se pueden almacenar en un agente de contraste puro protegido de la luz durante 7 días en un refrigerador entre 2 y 8 °C, o durante 4 horas a temperatura ambiente (sin sobrepasar los 25 °C), asumiendo que el proceso de carga ha sido aséptico.

Almacenamiento de microesferas DC Bead LUMI™ cargadas con irinotecán

- Una vez mezclado con medio de contraste, las microesferas DC Bead LUMI™ cargadas con irinotecán se deben usar de inmediato.

INDICACIONES:

Las microesferas DC Bead LUMI™ se pueden utilizar como agente embolizante con o sin la administración de doxorubicina o irinotecán.

Las microesferas DC Bead LUMI™ sin cargar están indicadas para la embolización de tumores hipervasculares no malignos y las malformaciones arteriovenosas (MAV).

Uso en indicaciones malignas:

- Las microesferas DC Bead LUMI™ están indicadas principalmente como agente embolizante para el tratamiento local de tumores malignos hipervascularizados en el hígado.
- Las microesferas DC Bead LUMI™ son compatibles con doxorubicina para el tratamiento local de tumores en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC). La doxorubicina se puede cargar antes de la embolización y, como acción secundaria, las microesferas eluyen una dosis continua, controlada y local en el tumor después de la embolización.
- Las microesferas DC Bead LUMI™ también están indicadas para la embolización de vasos sanguíneos que suministran sangre al cáncer maligno colorrectal con metástasis hepática (mCCR).
- Las microesferas DC Bead LUMI™ son compatibles con el irinotecán, que se puede cargar antes de la embolización y, como acción secundaria, eluyen una dosis continua, controlada y local en la metástasis hepática de cáncer colorrectal después de la embolización.

UNIFARMA S.A.

CLAUDIO DI LAUDADIO
APODERADO

Página 2 de 17

IF-2019-54339606-APN-DNPM#ANMA

Página 2 de 18

UNIFARMA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
MARTIN VILLANUEVA
FARMACEUTICO - M.N. 14.790

ADVERTENCIAS:

- El uso de las microesferas DC Bead LUMI™ cargadas con doxorubicina o irinotecán constituyen un método de administración sin licencia de estos medicamentos.
- Es responsabilidad del médico dar la debida consideración a la información contenida en la autorización de comercialización del producto farmacéutico para decidir qué fármaco (doxorubicina o irinotecán) se debe cargar en DC Bead LUMI™ y si la carga de ese fármaco es adecuada para el paciente. Debe consultarse el resumen de características del producto (RCP) correspondiente. El tipo y la dosis de fármaco deben ser evaluados teniendo en cuenta las circunstancias clínicas individuales del paciente.
- Extravasación y necrosis del tejido: La extravasación de doxorubicina puede dar lugar a lesiones graves y necrosis locales del tejido que precisen una extirpación considerable y un injerto de piel. Si se observan signos o síntomas de extravasación de la piel con las microesferas DC Bead LUMI™ cargadas con doxorubicina, debe interrumpir inmediatamente el procedimiento. Si es necesario, administre dexrazoxano en el punto de extravasación en cuanto sea posible y en las 6 primeras horas después de la extravasación.
- Se puede producir exposición sistémica a la doxorubicina o al irinotecán. Los efectos secundarios relacionados se incluyen a continuación en el apartado "Efectos indeseables específicos del fármaco".
- Debido a las propiedades citotóxicas, mutagénicas y embriotóxicas conocidas de la doxorubicina y a las propiedades embriotóxicas/ teratogénicas del irinotecán, las microesferas DC Bead LUMI™ cargadas con fármaco no se deben utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. De igual modo, tampoco son compatibles con la lactancia y las mujeres y los hombres en edad fértil deberán utilizar métodos anticonceptivos adecuados tal como se indica en el resumen de características del producto (RCP) correspondiente.

.CONTRAINDICACIONES:

El uso de las microesferas DC Bead LUMI™ cargadas con agentes quimioterapéuticos está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes pediátricos.
- Pacientes con cirrosis Child-Pugh clase B (≥ 8) y clase C o una bilirrubina $> 3,0$ mg/dl.
- Pacientes con disfunción renal tal como lo manifiesta una creatinina sérica $> 2,0$ mg/dl.

El uso de las microesferas DC Bead LUMI™ (sin cargar o cargadas con agentes quimioterapéuticos) está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes con intolerancia a los procedimientos de oclusión vascular.
- Anatomía vascular que impide la colocación de catéteres o la inyección de material embolizante.
- Presencia o aparición probable de vasoespasmos.
- Presencia o aparición probable de hemorragia.
- Presencia de enfermedad ateromatosa grave.
- Presencia de arterias nutricias más pequeñas que las ramas distales de las que nacen.
- Presencia de anastomosis extracraneal-intracraneal patente o de derivaciones.
- Presencia de vías de vasos sanguíneos colaterales que potencialmente ponen en peligro las zonas normales durante la embolización.
- Presencia de arterias finales que conducen directamente a los nervios craneales.
- Presencia de arterias que abastecen a la lesión pero que no son lo suficientemente grandes como para aceptar las microesferas DC Bead LUMI™.
- Embolización de tumores benignos cuando está cargado con fármacos quimioterapéuticos.
- Presencia de una derivación arteriovenosa de flujo abundante con un diámetro mayor que el tamaño de la microesfera seleccionada que no puede enrollarse o bloquearse.
- Embolización de derivaciones arteriovenosas; esto es, cuando la sangre no atraviesa la transición arterial, capilar o venosa, sino que pasa directamente de la arteria a la vena.

UNIFARMA S.A.

CLAUDIO DI LAUDADIO
APODERADO

Página 3 de 17

IF-2019-54339606-APN/DNPM/ANSES

UNIFARMA S.A.
DIRECTOR TECNICO
MARTIN VILLANUEVA
FARMACEUTICO - M.N. 14.790



Proyecto de instrucciones de uso

- Cualquier vasculatura a través de la cual las microesferas DC Bead LUMI™ podrían pasar directamente a la arteria carótida interna o a otras zonas que no se desean tratar.
- Uso de Visipaque (Iodixanol) con microesferas DC Bead LUMI™ cargadas con irinotecán.
- Cualquier indicación para el aparato circulatorio central o neurovascular.
- Resistencia vascular periférica a las arterias nutricias que impide que las microesferas DC Bead LUMI™ alcancen la lesión o el tumor.
- Antes de cirugía biliar, dilatación de la vía biliar o esfinterotomía biliar.
- No utilice el producto en la vasculatura arterial pulmonar.

Contraindicaciones en el uso de doxorubicina o irinotecán:

Consulte en el prospecto (SmPC) de irinotecán o doxorubicina las contraindicaciones de uso.

PRECAUCIONES:

- No deben utilizarse en caso de que los frascos o los envases parezcan estar dañados.
- Seleccione el tamaño y la cantidad de microesferas DC Bead LUMI™ adecuadas para la enfermedad que se va a tratar. La embolización con las microesferas DC Bead LUMI™ solo deben realizarla los médicos que hayan recibido la formación adecuada en la oclusión intervencionista de la región que se tiene previsto embolizar.
- Las microesferas DC Bead LUMI™ cargadas con quimioterapéuticos solo las deben administrar profesionales con la formación adecuada en el uso de fármacos citotóxicos.
- Consulte el apartado 6.6 "Precauciones especiales para la eliminación y otros tipos de manipulación" del SmPC para obtener información sobre el fármaco correspondiente acerca de las precauciones especiales que se han de tener para la eliminación y otros tipos de manipulación de agentes citotóxicos.
- Utilice únicamente los agentes de contraste no iónicos recomendados (consulte la Tabla 6). Consulte el resumen de características del producto del agente de contraste seleccionado para obtener información sobre las advertencias, posibles complicaciones, contraindicaciones y precauciones del agente de contraste antes de administrarlo al paciente.
- Considere la posibilidad de utilizar un tamaño mayor de microesfera DC Bead LUMI™ cuando existan derivaciones arteriovenosas si las pruebas angiográficas de la embolización no aparecen rápidamente durante la implantación.
- Si se sospecha de la presencia de una derivación arteriovenosa, se debe contemplar la posibilidad de realizar una exploración con TC99M-MAA.
- Producto estéril y de un solo uso. No lo reutilice debido al riesgo de infección.
- Si se dan síntomas de embolización indeseada durante la inyección, considere si debe detener el procedimiento para evaluar la posibilidad de derivación. Entre estos síntomas se pueden incluir cambios en las constantes vitales del paciente, como hipoxia o cambios en el sistema nervioso central.
- En caso de hipersensibilidad a los agentes de contraste, se recomienda no usar las microesferas DC Bead LUMI™.
- Puede producirse una embolización no selectiva cuando existan anastomosis arteriovenosas, ramificaciones de vasos sanguíneos que se alejan de la zona de embolización o vasos sanguíneos emergentes que no se evidenciaron antes de iniciar la embolización. El paciente puede experimentar complicaciones graves como consecuencia de una embolización no selectiva. Se debe prestar una atención especial para evitar la isquemia de los tejidos no tolerantes que no se van a tratar.
- Entre los riesgos de la radiación de la angiografía y la fluoroscopia empleada para visualizar los vasos sanguíneos durante la embolización se incluyen las quemaduras y los riesgos asociados a la futura fertilidad.
- No sobrepase el número máximo de dos frascos por sesión de tratamiento.

UNIFARMA S.A.

CLAUDIO DI LAUDADIO
APODERADO

Página 4 de 17
IF-2019-54339606-APN UNIFARMA S.A.
UNIFARMA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
MARTIN VILLANUEVA
FARMACEUTICO - M.N. 14.790

Proyecto de instrucciones de uso

Precauciones asociadas a las microesferas DC Bead LUMI™ cargadas con doxorubicina

- Según las pruebas indicadas en las publicaciones médicas sobre productos equivalentes, DC Bead™, no se debe sobrepasar la dosis recomendada de 37,5 mg de doxorubicina por 1 ml de DC Bead LUMI™. Sobrepasar la dosis máxima recomendada puede dar lugar a una significativa exposición sistémica a la doxorubicina y a los efectos secundarios asociados. Se pueden usar microesferas DC Bead LUMI™ cargadas con hasta 4 ml (total de 150 mg) por sesión de tratamiento. (Lencioni R et al, 2012 para DC Bead™). La exposición sistémica a la doxorubicina también puede producirse con esta dosis estándar de microesferas DC Bead LUMI™. Sin embargo, los datos farmacocinéticos del producto equivalente, DC Bead™, muestran que los niveles de exposición sistémica son significativamente menores en comparación con la quemoembolización transarterial convencional y la administración intravenosa (ABC de aproximadamente 520 horas.ng/ml por DC Bead™ frente a aproximadamente 1530 horas.ng/ml de la quemoembolización transarterial convencional y 3890 horas.ng/ml de la doxorubicina intravenosa).
- Las pruebas halladas en las publicaciones médicas sobre productos equivalentes, DC Bead™, indican que los pacientes reciben entre 1 y 5 tratamientos con microesferas DC Bead™ cargadas con doxorubicina (hasta 150 mg/tratamiento), dependiendo de la respuesta clínica y radiológica. El periodo de tiempo entre procedimientos debe ser de entre 1 y 2 meses, con posiblemente intervalos menores en el caso de enfermedad bilobar (consulte a continuación "tratamiento/ retratamiento").
- Las microesferas DC Bead LUMI™ no cambian de tamaño después de la carga del fármaco.
- La doxorubicina es sensible a la luz. El lugar de almacenamiento del producto cargado con doxorubicina debe estar protegido de la luz (consulte "Almacenamiento").

Precauciones asociadas a las microesferas DC Bead LUMI™ cargadas con irinotecán

- Según las pruebas indicadas en las publicaciones médicas sobre productos equivalentes, DC Bead™, no se debe sobrepasar la dosis recomendada de 50 mg de irinotecán por 1 ml de DC Bead LUMI™. Sobrepasar la dosis máxima recomendada puede dar lugar a una significativa exposición sistémica a irinotecán y a los efectos secundarios asociados. Se pueden usar microesferas DC Bead LUMI™ cargadas con hasta 2 ml de irinotecán (total 100 mg) por sesión de tratamiento (Lencioni R et al, 2014 para DC Bead™). La exposición sistémica al irinotecán también puede producirse con esta dosis estándar de microesferas DC Bead LUMI™. Sin embargo, los datos farmacocinéticos del producto equivalente, DC Bead™, muestran que los niveles de exposición sistémica son significativamente menores en comparación con la administración intravenosa (ABC de aproximadamente 1680 horas.ng/ml para DC Bead™ frente a 10 200 horas.ng/ml en el caso del irinotecán intravenoso). La exposición sistémica a SN-38 en el caso del producto equivalente DC Bead™ (ABC de aproximadamente 280 horas.ng/ml), se encuentra dentro del rango ABC esperado para el tratamiento con irinotecán del cáncer colorrectal.
- Las pruebas halladas en las publicaciones médicas sobre productos equivalentes, DC Bead™, indican que la mayoría de los pacientes con metástasis hepática de cáncer colorrectal reciben hasta 2 tratamientos con el producto equivalente, DC Bead™, cargado con irinotecán (hasta 100 mg por tratamiento), dependiendo de la respuesta clínica y radiológica. El periodo de tiempo entre procedimientos debe ser de entre 3 y 4 semanas, con posiblemente intervalos menores en el caso de enfermedad bilobar (consulte a continuación "tratamiento/ retratamiento").
- Las microesferas DC Bead LUMI™ no cambian de tamaño después de la carga del fármaco.
- No se recomienda añadir solución salina a las microesferas DC Bead LUMI™ cargadas con irinotecán ya que irinotecán se libera en la solución de administración y podría dar lugar a la administración sistémica del fármaco.
- DC Bead LUMI™ mezclado con agente de contraste se debe administrar inmediatamente después de su preparación.
- Según la experiencia con el producto equivalente DC Bead™, los pacientes con cáncer colorrectal con metástasis tratados con DC Bead LUMI™ cargado con irinotecán experimentan unos efectos secundarios más inmediatos (por ejemplo, fiebre, dolor abdominal y vómitos) en

UNIFARMA S.A.

CLAUDIO DI LAUDADIO
APCORDERADO

Página 5 de 17
IF-2019-54339606-APN-DNPM/ANAN/SA
UNIFARMA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
MARTIN VILLANUEVA
FARMACEUTICO - M.N. 14.790

Página 5 de 18

Proyecto de instrucciones de uso

comparación con los pacientes que hayan sido sometidos a un régimen sistémico basado en irinotecán. No obstante, los pacientes tratados con quimioterapia sistémica presentan una incidencia mucho mayor de sufrir efectos secundarios sistémicos a fármacos, como diarrea, astenia, leucocitopenia y anemia (Fiorentini et al, 2012 para DC Bead™).

.POBLACIONES ESPECIALES

En el siguiente apartado se detallan los datos clínicos disponibles sobre el producto equivalente DC Bead™ y las conclusiones extraídas respecto al uso de DC Bead LUMI™ cargado con doxorubicina para el tratamiento de un determinado subgrupo de pacientes con CHC o con irinotecán para el tratamiento de un determinado subgrupo de pacientes con metástasis hepática de cáncer colorrectal.

DC Bead LUMI™ cargado con doxorubicina

Personas de edad avanzada

En la práctica clínica, no se ha establecido un límite de edad superior para el uso de procedimientos de quimioembolización siempre que las características del paciente y los análisis basales de laboratorio están dentro de lo establecido para estos procedimientos.

Un análisis de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento por grupo de edad (< 65 años frente a ≥ 65 años de edad) de los pacientes tratados con microesferas DC Bead™ cargadas con doxorubicina en los estudios patrocinados por la compañía no mostraron diferencias en términos de incidencia de este tipo de acontecimientos, 86,7 % frente a 84,4 % Tampoco se encontró diferencia en cuanto acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento (25 % frente a 21,9 %)

Con base en la información anterior, se permite el uso de DC Bead LUMI™ cargado con quimioterapia en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con cirrosis Child-Pugh A y B

Biocompatibles UK Ltd patrocinó el estudio PRECISION V que incluía pacientes con cirrosis Child-Pugh A y B. De los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento con DC Bead™, 77 tenían cirrosis Child-Pugh A y 16 Child-Pugh B. Aunque más pacientes en el grupo de DC Bead™ con cirrosis Child-Pugh B, en comparación con cirrosis Child-Pugh A, experimentó acontecimientos adversos graves (SAE) (8/16 pacientes o 50,0 % frente a. 25/77 pacientes, o 32,5 %), se observó lo contrario en pacientes con SAE que se producían en un plazo de 30 días desde el procedimiento (3/16 o 18,8 %, de pacientes con Child-Pugh B, en comparación con 19/77 o 24,7 %, de pacientes con Child-Pugh A). En los pacientes aleatorizados para TACE, la incidencia de SAE fue similar en los grupos Child-Pugh A y B (36,8% y 33,7%, respectivamente). Sin embargo, el relativamente bajo número de pacientes con cirrosis Child-Pugh B limita la interpretación de estos hallazgos. Hay un gran número de datos en las publicaciones médicas que respalda la seguridad y eficacia de DC Bead™ con doxorubicina en el tratamiento de pacientes con CHC con cirrosis Child-Pugh A (> 500 pacientes) o Child-Pugh B (> 300 pacientes) Prajapati et al. 2013; Boatta et al. 2013; Vadot et al. 2015; Nasser et al. 2014; Kalva et al. 2014; Xing et al. 2015).

Según los datos existentes, el uso de microesferas DC Bead LUMI™ cargadas con doxorubicina está permitido en pacientes con CHC con cirrosis Child-Pugh A o B (< 8).

Pacientes con disfunción renal

Creatinina en suero > 2,0 mg/dl constituye una contraindicación absoluta para procedimientos TACE (Liapi & Geschwind 2011). Se excluyó a los pacientes de los estudios patrocinados por la compañía si presentaban insuficiencia renal o creatinina en suero superior a 2 mg/dl.

Pacientes sobre los que no hay datos, o son escasos, con respecto al uso de DC Bead™ con doxorubicina

En los siguientes grupos de pacientes, no hay datos disponibles o son escasos sobre el uso de DC Bead™ con doxorubicina:

- Pacientes que han recibido quimioterapia sistémica anteriormente
- Pacientes que han recibido radioterapia anteriormente
- Pacientes con hepatopatía avanzada

UNIFARMA S.A.

CLAUDIO DI LAURADIO
APODEHADO

Página 6 de 17

IF-2019-54339606-APN

UNIFARMA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
MARTIN VILLANUEVA
FARMACEUTICO - M.N. 14.790

Página 6 de 18



Proyecto de instrucciones de uso

-Pacientes con tumores avanzados, incluido CHC difuso

DC Bead LUMI™ cargado con irinotecán

Personas de edad avanzada

En la práctica clínica, no se ha establecido un límite de edad superior para el uso de procedimientos de quimioembolización siempre que las características del paciente y los análisis basales estén dentro de lo establecido para estos procedimientos.

En publicaciones recientes sobre el uso de DC Bead™ cargado con irinotecán en pacientes con metástasis hepática de cáncer colorrectal se han incluido pacientes con una media de edad de alrededor de 64 años (intervalo de 44 a 85 años) (Eichler et al. 2012, Fiorentini et al. 2012, Martin et al. 2012).

Con base en la información anterior, se permite el uso de DC Bead LUMI™ cargado con quimioterapia en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con disfunción renal

Creatinina en suero > 2,0 mg/dl constituye una contraindicación absoluta para procedimientos TACE (Liapi & Geschwind, 2010). Se excluyó a los pacientes de los estudios patrocinados por la compañía si presentaban insuficiencia renal o creatinina en suero superior a 2 mg/dl.

.POSIBLES COMPLICACIONES:

- Reflujo no deseado o filtración de DC Bead LUMI™ a las arterias normales adyacentes a la lesión que se tiene previsto tratar o a través de la lesión a otras arterias o lechos arteriales.
- Embolización no selectiva, por ejemplo:
 - Úlceras gastroduodenales
 - Embolia pulmonar
 - Pancreatitis, colecistitis

quimioembolización, si bien, también puede ser el resultado de la evolución de la enfermedad subyacente).

- Trombosis venosa profunda o embolia de una vena profunda en una pierna del paciente.
- Trombosis de la vena hepática.
- Trombosis de la arteria en el punto de incisión practicado para el acceso arterial.
- Isquemia en una ubicación no deseada.
- Saturación del lecho capilar y daño tisular.
- Accidente cerebrovascular isquémico o infarto isquémico.
- Hemorragia y rotura de los vasos sanguíneos o de la lesión.
- Déficit neurológicos, incluida la parálisis de los nervios craneales.
- Vasoespasmo.
- Recanalización.
- Reacciones provocadas por un cuerpo extraño que requieran una intervención médica.
- Infección que precise de una intervención médica.
- Formación de coágulos en la punta del catéter y el consiguiente desprendimiento del mismo que provoca secuelas tromboembólicas arteriales.
- Síndrome postembolización que puede incluir náuseas, fiebre, dolor y aumento de algunos parámetros analíticos como las enzimas hepáticas.
- Absceso hepático.
- Fallecimiento.
- Reacciones alérgicas a los agentes de contraste o DC Bead LUMI™ en pacientes alérgicos o con sensibilidad conocida al yodo y a sustancias que contengan yodo.
- Embolización de la arteria equivocada o migración de las microesferas a otras partes del cuerpo, lo que podría requerir un tratamiento adicional.
- Hematoma, equimosis o aneurisma en el punto de incisión practicado para obtener el

UNIFARMA S.A.

CLAUDIO DI LAUDADIO
APODERADO

Página 7 de 17

IF-2019-54339606-APND/UNIFARMA S.A.

DIRECTOR TÉCNICO
MARTIN VILLANUEVA
FARMACEUTICO - M.N. 14.790

Página 7 de 18

Proyecto de instrucciones de uso

acceso arterial.

Las frecuencias de los acontecimientos adversos todavía no se han determinado porque se hace falta de la experiencia clínica con DC Bead LUMI™.

.EFECTOS INDESEABLES ESPECÍFICOS DEL FÁRMACO

DC Bead™ y DC Bead LUMI™ se han creado para ofrecer la posibilidad de administración de un fármaco de forma local en tumores hepáticos con la correspondiente reducción en la toxicidad sistémica. Los beneficios con respecto a la tolerabilidad del paciente y al perfil farmacocinético se han demostrado en estudios con microesferas DC Bead™ cargadas tanto con doxorubicina como con irinotecán (Varela et al. 2007, Eichler et al. 2012, Lammer et al. 2010 and Fiorentini et al. 2012). En la tabla 2 se muestran las reacciones adversas indicadas en la etiqueta del producto para la doxorubicina.

Tabla 2: Efectos adversos indicados en el etiquetado del producto para la doxorubicina	
Órgano, aparato o sistema	Efectos indeseables
<i>Neoplasias benignas y malignas (incluidos los quistes y pólipos)</i>	Hay pocos casos documentados de aparición de leucemia mieloide aguda secundaria con o sin una fase preleucémica en pacientes tratados simultáneamente con doxorubicina asociada a agentes antineoplásicos que dañen el ADN. Estos casos podrían tener un periodo de latencia corto (de 1 a 3 años). Leucemia linfocítica aguda y leucemia mielógena aguda.
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Se debe realizar un control hematológico regular tanto en afecciones hematológicas como en las que no lo sean, dada la posibilidad de que se produzca aplasia medular, que se puede manifestar alrededor de diez días desde la administración. Las consecuencias clínicas de la toxicidad hematológica y medular de la doxorubicina pueden ser fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragias, hipoxia tisular o muerte. Leucopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia.
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Reacción anafiláctica
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición.</i>	Anorexia, deshidratación e hiperuricemia.
<i>Trastornos oculares</i>	Conjuntivitis/queratitis y lagrimeo aumentado.
<i>Trastornos cardíacos</i>	La cardiotoxicidad se puede poner de manifiesto con taquicardias, incluida la taquicardia supraventricular y cambios en el ECG. Se recomienda el control electrocardiográfico y actuar con precaución en pacientes con trastornos cardíacos. Se puede producir una insuficiencia cardíaca grave repentinamente sin cambios en el ECG que la indiquen. Taquiarritmias, bloqueo de rama y auriculoventricular, reducción asintomática de la fracción de eyección ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva.
<i>Trastornos vasculares</i>	Flebitis, tromboflebitis, embolia, acaloramiento y shock.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náuseas, vómitos e inflamación de la mucosa/estomatitis, hiperpigmentación de la mucosa bucal, esofagitis, dolor abdominal, gastritis erosiva, hemorragia gastrointestinal, diarrea y colitis.
<i>Trastornos</i>	Cambios en los valores de las transaminasas.

UNIFARMA S.A.

CLAUDIO DI LAUDADIO
APODERADO

Página 8 de 17

IF-2019-54339606-APN UNIFARMA S.A.

DIRECTOR TÉCNICO
MARTIN VILLANUEVA
FARMACEUTICO - M.N. 14.790

Página 8 de 18



Proyecto de instrucciones de uso

<i>hepatobiliares</i>	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	La alopecia se produce con frecuencia, incluida la interrupción del crecimiento de la barba, si bien, el crecimiento capilar prosigue de modo normal después de la interrupción del tratamiento. Erupciones/prurito, toxicidad local, cambios cutáneos, hiperpigmentación de la piel y las uñas, reacción de fotosensibilidad, hipersensibilidad en la piel irradiada (reacción dermatológica a la radiación), urticaria, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar y disestesia palmoplantar.
<i>Trastornos renales y urológicos</i>	La doxorubicina puede dar un color rojo a la orina, en particular, en la primera micción después de la inyección. Se debe avisar a los pacientes de que esto no es causa de preocupación.
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Amenorrea, oligoespermia y azoospermia.
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	El riesgo de tromboflebitis en la zona de inyección puede reducirse siguiendo el procedimiento de administración recomendado anteriormente. Una sensación de escozor o ardor en la zona de administración significa que existe una pequeña extravasación y que se debe detener la infusión y realizarse en otra vena. Fiebre, malestar general, astenia y escalofríos.
<i>Exploraciones complementarias</i>	Electrocardiograma anormal

En la tabla 3 se muestran las reacciones adversas indicadas en la etiqueta del productos para irinotecán.

Tabla 3: Efectos adversos indicados en el etiquetado del producto para irinotecán.	
Órgano, aparato o sistema	Efectos indeseables
Trastornos gastro-intestinales	<p>Diarrea tardía La diarrea (que se produce transcurridas más de 24 horas desde la administración) constituye un efecto secundario que limita la dosis. En monoterapia: Se ha observado diarrea grave en el 20% de los pacientes que siguieron las recomendaciones para el control de la diarrea. De los ciclos evaluables, 14% tienen diarrea grave. La mediana de tiempo transcurrido desde la aparición de las primeras heces líquidas fue el día 5 después de la infusión. En el tratamiento combinado: Se ha observado diarrea grave en el 13,1 % de los pacientes que siguieron las recomendaciones para el control de la diarrea. De los ciclos evaluables, 3,9 % tienen diarrea grave. Poco frecuentes han sido los casos de colitis pseudomembranosa, uno de los cuales se ha confirmado bacteriológicamente (<i>Clostridium difficile</i>).</p> <p>Nauseas y vómitos En monoterapia: Las náuseas y los vómitos fueron graves en aproximadamente el 10 % de los pacientes tratados con antieméticos. En el tratamiento combinado: Se ha observado una menor incidencia de náuseas y vómitos graves (2,1 % y 2,8 % de los pacientes respectivamente).</p> <p>Deshidratación Se han documentado episodios de deshidratación habitualmente</p>

UNIFARMA S.A.

CLAUDIO DI LAUDADIO
APODERADO

Página 9 de 17

IF-2019-54339606-APN-D...
UNIFARMA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
MARTIN VILLANUEVA
FARMACEUTICO - M.N. 14.790

Página 9 de 18



	<p>asociados a la diarrea o a los vómitos. Son poco frecuentes los casos observados de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia cardiocirculatoria en pacientes que han sufrido episodios de deshidratación asociada a la diarrea o a los vómitos.</p> <p>Otros trastornos gastrointestinales</p> <p>Se ha observado estreñimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> .en monoterapia: en menos de un 10 % de los pacientes (monoterapia) .en el tratamiento combinado: 3,4 % de los pacientes. <p>Poco frecuentes son los casos observados de obstrucción y oclusión intestinal o hemorragia gastrointestinal y raros los casos de colitis, incluida la tiflitis y colitis ulcerosa e isquémica. Los casos observados de perforación intestinal son poco frecuentes. Otros efectos secundarios de mayor levedad incluyen anorexia, dolor abdominal e inflamación de mucosas. Los casos de pancreatitis sintomática o asintomática asociados al tratamiento con irinotecán son poco frecuentes.</p>
<p>Trastornos hematológicos</p>	<p>La neutropenia es un efecto secundario que limita la dosis. La neutropenia fue reversible y no acumulativa; la mediana de días hasta la obtención de la cifra mínima de neutrófilos fue de 8 días, tanto para la monoterapia como para el tratamiento combinado.</p> <p>En monoterapia: Se observó una neutropenia en el 78,7 % de las pacientes y era grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm³) en el 22,6 % de los pacientes. De los ciclos evaluables, 18 % tenía un recuento de neutrófilos inferior a 1000 células/mm³, incluido un 7,6 % con un recuento de neutrófilos < 500 células/mm³. La recuperación total se logró habitualmente a los 22 días.</p> <p>Se ha observado fiebre con neutropenia grave en el 6,2 % de los pacientes y en el 1,7 % de los ciclos. Se produjeron episodios de infección en alrededor del 10,3 % de los pacientes (2,5 % de los ciclos) y se asociaron con neutropenia grave en alrededor del 5,3 % de los pacientes (1,1 % de los ciclos), resultó en muerte en 2 casos. Se produjo anemia en alrededor del 58,7 % de los pacientes (8 % con hemoglobina < 8 g/dl y 0,9 % con hemoglobina < 6,5 g/dl).</p> <p>Se ha observado trombocitopenia (< 100 000 células/mm³) en el 7,4 % de los pacientes y en 1,8 % de los ciclos con 0,9 % con recuentos de plaquetas ≤ 50 000 células/mm³ y 0,2 % de los ciclos. Casi todos los pacientes mostraron una recuperación el día 22.</p> <p>En el tratamiento combinado: Se observó neutropenia en el 82,5 % de las pacientes y era grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm³) en el 9,8 % de los pacientes. De los ciclos evaluables, 67,3% tenía un recuento de neutrófilos inferior a 1000 células/mm³, incluido un 2,7% con un recuento de neutrófilos < 500 células/mm³. La recuperación total se produjo habitualmente en 7 u 8 días.</p> <p>Se ha observado fiebre con neutropenia grave en el 3,4 % de los pacientes en el 0,9 % de los ciclos.</p> <p>Se produjeron episodios de infección en alrededor del 2 % de los pacientes (0,5 % de los ciclos) y se asociaron con neutropenia grave en alrededor del 2,1 % de los pacientes (0,5 % de los ciclos), resultó en muerte en 1 caso.</p> <p>Se ha observado anemia en 97,2 % de los pacientes (2,1 % con hemoglobina < 8g/dl). Se ha observado trombocitopenia (< 100 000</p>

UNIFARMA S.A.

CLAUDIO DI LAUDADIO
APODERADO

Página 10 de 17
IF-2019-54339606-ANN-DNEM-UNIFARMA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
MARTIN VILLANUEVA
FARMACEUTICO - M.N. 14.790

Página 10 de 18



	<p>células/mm³) en 32,6 % de los pacientes y en 21,8 % de los ciclos. No se han producido casos de trombocitopenia grave (< 50 000 células/mm³) Se ha informado de un caso de trombocitopenia periférica con anticuerpos antiplaquetarios.</p>
Infeción e infestación	<p>Los casos de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia cardiocirculatoria son poco frecuentes en pacientes que padecieron sepsis.</p>
Trastornos generales y reacciones en el lugar de infusión	<p>Síndrome colinérgico agudo Se ha observado síndrome colinérgico agudo grave transitorio en el 9 % de los pacientes tratados con monoterapia. Los principales síntomas se definieron como diarrea temprana y otros síntomas como: dolor abdominal, conjuntivitis, rinitis, hipotensión, vasodilatación, sudoración, escalofríos, malestar general, mareos, alteraciones visuales, miosis, lagrimeo y aumento de la salivación que se producen durante la infusión o en un período máximo de 24 horas después de ella. Estos síntomas desaparecen después de la administración de atropina (consulte "Precauciones y advertencias especiales de uso" en el SmPC del fármaco correspondiente). La astenia fue grave en menos del 10 % de los pacientes tratados en monoterapia y en el 6,2 % de los pacientes con tratamiento combinado. No se ha establecido con claridad la relación causal con el tratamiento con irinotecán. Se produjo fiebre sin mediar infección y sin neutropenia grave concomitante en el 12 % de los pacientes tratados con monoterapia y en 6,2 % de los pacientes tratados con tratamiento combinado. Se ha observado algún caso de reacciones leves en el lugar de infusión, si bien, no son comunes.</p>
Trastorno cardíaco	<p>Los casos de hipotensión durante la infusión o después de ella documentados son poco frecuentes.</p>
Trastornos respiratorios	<p>La enfermedad pulmonar intersticial con infiltración pulmonar no es común durante el tratamiento con irinotecán. Se han observado efectos secundarios tempranos como disnea.</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>La alopecia fue muy común y es reversible. Se ha documentado algún caso de reacciones cutáneas leves y son poco comunes.</p>
Trastornos del sistema inmunológico	<p>Los casos de reacciones anafilactoides/anafilácticas observados son poco frecuentes y las reacciones alérgicas leves poco comunes.</p>

UNIFARMA S.A.

CLAUDIO DI LAUDADIO
APODERADO

Página 11 de 17
IF-2019-54339606-APN DNP/ANMAT
UNIFARMA S.A.
DIRECTOR TECNICO
MARTIN VILLANUEVA
FARMACEUTICO - M.N. 14.790



Proyecto de instrucciones de uso

Alteraciones musculoesqueléticas	Se han dado casos de efectos secundarios tempranos como contracciones o espasmos musculares y parestesia.
Pruebas de laboratorio:	En monoterapia: Se han observado aumentos de leves a moderados de los niveles en suero de transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubina en 9,2 %, 8,1 % y 1,8 % de los pacientes, respectivamente, con ausencia de metástasis hepática progresiva. Se han observado aumentos de leves a moderados de los niveles en suero de creatinina en el 7,3 % de los pacientes. En el tratamiento combinado: se han observado incrementos transitorios en los niveles en suero (grados 1 y 2) de GPT, AST, fosfatasa alcalina o bilirrubina en 15 %, 11 %, 11 % y 10 % de los pacientes, respectivamente, con ausencia de metástasis hepática progresiva. El grado 3 transitorio se ha observado en 0 %, 0 %, 0 % y 1 % de los pacientes, respectivamente. No se observó grado 4. Los incrementos de amilasa y/o lipasa se han observado con poca frecuencia. Los registros de hipocalcemia e hiponatremia relacionados con la diarrea y los vómitos son poco frecuentes.
Trastornos del sistema nervioso	Los informes después de la comercialización de irinotecán sobre trastornos transitorios del habla asociados a su infusión son muy poco frecuentes.
Trastornos vasculares	Es poco frecuente la asociación del irinotecán con embolias (embolia pulmonar, trombosis venosa y embolia arterial) en pacientes que presentan varios factores de riesgo además de la neoplasia subyacente.

.SELECCIÓN DEL TAMAÑO DE LA MICROESFERA:

Se debe tener cuidado al elegir el intervalo adecuado de tamaño de microesferas DC Bead LUMI™ a fin de seleccionar el que mejor se ajuste a la enfermedad; esto es, vasculatura, tamaño de vaso sanguíneo y nido de malformaciones arteriovenosas. Se recomiendan microesferas Bead LUMI™ de 100-300µm o 70-150µm para los procedimientos estándar para CHC o para el tratamiento de la metástasis hepática de cáncer colorrectal. La selección de un tamaño menor de microesfera se basa en las pruebas halladas con el producto equivalente DC Bead™ de que estas partículas se administran dentro del tumor o muy cerca del margen del mismo y, por tanto, son adecuadas para la administración del fármaco y para una embolización precisa. Sin embargo, las características individuales del tumor y del paciente, en particular, la identificación de la comunicación arteriovenosa, se deben tener en cuenta al determinar la seguridad del tratamiento y la elección del tamaño de la microesfera DC Bead LUMI™. En el caso de comunicación arterioportal o venosa hepática significativas, se recomienda la embolización de la comunicación con parchecitos de gelfoam antes de proceder a la administración de DC Bead LUMI™. Se debe obtener una confirmación angiográfica de que la comunicación ya no existe antes de realizar la inyección de DC Bead LUMI™ y es posible que sea preferible un tamaño mayor de microesfera con microesferas equivalentes.

.TRATAMIENTO Y RETRATAMIENTO:

Tratamiento del CHC con microesferas DC Bead LUMI™ cargadas con doxorubicin:

En los pacientes con tumor viable residual, incluida la respuesta parcial, la enfermedad estable y la enfermedad progresiva según los criterios mRECIST, se puede programar un nuevo tratamiento con DC Bead LUMI™ (máx. de 5 tratamientos, hasta 150 mg doxorubicina/tratamiento) después de 4-8 semanas en ausencia de contraindicaciones según la

UNIFARMA S.A.

CLAUDIO DI LAUDADIO
APODERADO

Página 12 de 17
IF-2019-54339606-APN-UNIFARMA S.A.

Página 12 de 18

MARTIN VILLANUEVA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.N. 14.790



Proyecto de instrucciones de uso

experiencia obtenida con el producto equivalente DC Bead™.

Se recomienda confirmar que las enzimas hepáticas han vuelto a los valores basales antes de repetir el tratamiento.

En los tumores bilobares, los dos lóbulos hepáticos se pueden tratar en sesiones de tratamiento independientes con una separación de entre 2 y 4 semanas, en ausencia de complicaciones que requieran un intervalo de tiempo mayor entre las dos sesiones

Se recomienda confirmar que las enzimas hepáticas han vuelto a los valores basales antes de realizar la segunda sesión de tratamiento.

Tratamiento del mCCR con microesferas DC Bead LUMI™ cargadas con irinotecán:

En el caso de enfermedad unilobar, se pueden programar hasta dos tratamientos lobares, cada uno con hasta 100 mg de irinotecán por tratamiento, separados entre ellos por entre 3 y 4 semanas, en ausencia de contraindicaciones según la experiencia obtenida con el producto equivalente DC Bead™

Se recomienda confirmar que las enzimas hepáticas han vuelto a los valores basales antes de realizar el segundo tratamiento.

En el caso de enfermedad bilobar, se deben planificar cuatro tratamientos lobares, cada uno de ellos con hasta 100 mg de irinotecán cargado en un frasco de DC Bead LUMI™, cada dos semanas en ausencia de complicaciones que requieran un intervalo de tiempo mayor entre las dos sesiones según la experiencia obtenida con el producto equivalente DC Bead™. Se recomienda confirmar que las enzimas hepáticas han vuelto a los valores basales antes de realizar los tratamientos subsiguientes.

.CARGA Y ADMINISTRACIÓN DE LAS MICROESFERAS DC BEAD LUMI™:

- Una vez abiertas, las microesferas DC Bead LUMI™ se deben utilizar en un plazo máximo de 4 horas, si se mantienen a temperatura ambiente, o en un plazo de 24 horas si se almacenan en un refrigerador a una temperatura de entre 2 y 8 °C; puesto que las condiciones de preparación y carga de las microesferas DC Bead LUMI™ se realizan sin control por parte del fabricante, por ejemplo, el almacenamiento una vez perforado el frasco, la responsabilidad es del usuario.
- Evalúe cuidadosamente la red vascular asociada al punto que va a embolizar con imágenes de alta resolución antes de comenzar el procedimiento de embolización. Se debe tener cuidado al elegir el intervalo adecuado de tamaño de microesferas DC Bead LUMI™ a fin de seleccionar el que mejor se ajuste a la enfermedad; esto es, vasculatura, tamaño de vaso sanguíneo y nido de malformaciones arteriovenosas.
- Cuando extraiga el frasco del envase exterior, examínelo visualmente en busca de roturas o bordes afilados antes de utilizarlo.
- Utilice prendas de protección y medidas de higiene adecuadas.
- Elija un catéter de implantación en función del tamaño del vaso sanguíneo que se tiene previsto tratar. Utilice la medición mínima del diámetro interno del catéter para determinar la compatibilidad entre el catéter y la microesfera. Los tamaños mínimos de los catéteres se proporcionan en la tabla 6.
- Se recomienda controlar el procedimiento de embolización con técnicas de imagen radiográficas como TC, CBCT y fluoroscopia.

Notas:

- Se recomienda utilizar un agente de contraste no iónico durante la implantación de las microesferas DC Bead LUMI™. Durante la preparación, evite introducir burbujas de aire. Si se observan burbujas de aire, elimínelas a fin de evitar la posible agregación de las microesferas.
- Las microesferas DC Bead LUMI™ son adecuadas para su carga con doxorubicina o

UNIFARMA S.A.

CLAUDIO DI LAUDABIO
PODERADO

Página 13 de 17

IF-2019-54339606-APY-UNIFARMA S.A.

DIRECTOR TÉCNICO
MARTIN VILLANUEVA
FARMACEUTICO - M.N. 11.799

Página 13 de 18



Proyecto de instrucciones de uso

irinotecán.

- Las formulaciones liposómicas de la doxorubicina no son adecuadas para su carga en las microesferas DC Bead LUMI™

PRECAUCIÓN: Debido a la citotoxicidad de los quimioterapéuticos (que puede seleccionar el médico prescriptor para su uso con el dispositivo en base a una evaluación clínica informada) y a la necesidad de una preparación aséptica, el procedimiento es peligroso para el personal y solo lo debe llevar a cabo personal con la formación adecuada en prácticas asépticas validadas.

Preparación de las microesferas DC Bead LUMI™:

- Durante la preparación de las microesferas DC Bead LUMI™, utilice condiciones asépticas controladas.
- Retire la tapa de plástico codificada por colores del frasco de DC Bead LUMI™, pero no quite el anillo metálico que fija el tapón. Con la punta del dispositivo de acceso a vial con ventilación ViaLok™ centrado con el tapón de caucho del frasco, acople el dispositivo hasta que las lengüetas se cierren sobre el frasco de DC Bead LUMI™.
Nota: El dispositivo de acceso a vial con ventilación ViaLok™ no se ha diseñado para realizar infusiones directas, por lo que solo debe utilizarse para transferir las microesferas a una jeringa. El tamaño del dispositivo de acceso se corresponde con el diámetro del frasco y se ha diseñado para utilizarse con conexiones de Luer compatibles conformes a la norma ISO-594. DC Bead LUMI™ solo se ha probado con el dispositivo de acceso a vial con ventilación ViaLok™.
- Retire y deseche la tapa de conexión de Luer del dispositivo de acceso.
Nota: Para minimizar el riesgo de contaminación, la tapa de protección del dispositivo de acceso a vial con ventilación ViaLok™ debe permanecer acoplada a la conexión de Luer hasta que se acceda a este con el dispositivo de conexión de Luer compatible.
- Conecte una jeringa de 10 ml a la conexión de Luer del dispositivo de acceso a vial con ventilación ViaLok™.
- Invierta el frasco y suspenda las microesferas en la solución agitándola en un movimiento circular al mismo tiempo que extrae las microesferas DC Bead LUMI™ con la jeringa.
- Cuando se haya transferido toda la solución, deje de agitar el frasco y manténgalo en posición invertida para que las microesferas se asienten en la jeringa, en el émbolo. Vierta únicamente la solución al frasco y repita el paso anterior para recuperar las microesferas que hayan quedado en el frasco. Este proceso puede repetirse dos veces si es necesario.
Nota: Es posible que queden pequeños restos de DC Bead LUMI™ en el frasco.
- Cuando las microesferas DC Bead LUMI™ se hayan asentado en el fondo de la jeringa, desconéctela del dispositivo de acceso a vial con ventilación ViaLok™. Deseche toda la solución de envasado a un recipiente para residuos o contenedor adecuado, de forma que en la jeringa solo queden las microesferas DC Bead LUMI™.

Procedimiento de carga del fármaco (si no se realiza carga de fármaco, siga en "Mezcla con el agente de contraste"):

- Manipule el fármaco siguiendo las instrucciones del fabricante. Para la preparación de la doxorubicina en polvo, use agua para inyectables (WFI) para alcanzar una concentración de 25 mg/ml. Utilice doxorubicina en polvo para la carga, ya que las disoluciones de doxorubicina no se han probado con DC Bead LUMI™. Para la carga de irinotecán, utilice disolución de irinotecán (20 mg/ml).
- Transfiera la cantidad requerida del fármaco preparado en la jeringa que contiene las microesferas DC Bead LUMI™ y agítela. Tenga cuidado de que la jeringa esté sellada adecuadamente de modo que no se vierta este fármaco citotóxico. Asegúrese de que las microesferas se mueven al invertirlas durante la carga. No sobrepase la dosis de carga máxima recomendada:
- 37,5 mg de doxorubicina por 1 ml de DC Bead LUMI™ (equivalente a 75 mg por frasco).

UNIFARMA S.A.

CLAUDIO DI LAUDADIO
APODERADO

Página 14 de 17

IF-2019-54339606-APN UNIFARMA S.A.

UNIFARMA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
MARTIN VILLANUEVA
FARMACEUTICO - M.N. 14.799

Página 14 de 18

Proyecto de instrucciones de uso

- . 50 mg de irinotecán por 1 ml de DC Bead LUMI™ (equivalente a 100 mg por frasco).
 10. Siga las instrucciones de carga indicadas en las tablas 4 y 5.

Tabla 4: Instrucciones de carga del fármaco doxorubicina		
	Tamaño de la microesfera	
Clorhidrato de doxorubicina	70-150µm	100-300µm
Tiempo de carga (min)	60 minutos	90 minutos
Número de inversiones de jeringa por paso de agitación	10	10
Intervalo agitación durante la carga (min)	5 minutos	5 minutos
Temperatura de carga (°C)	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente

Tabla 5: Instrucciones de carga del fármaco irinotecán		
	Tamaño de la microesfera	
Clorhidrato de irinotecán	70-150µm	100-300µm
Tiempo de carga (min)	10 minutos	20 minutos
Número de inversiones de jeringa por paso de agitación	10	10
Intervalo agitación durante la carga (min)	5 minutos	5 minutos
Temperatura de carga (°C)	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente

11. Después de la carga de la doxorubicina, es posible que la disolución conserve una cierta coloración, lo que es normal y no indica que se haya producido un fallo en la carga de DC Bead LUMI™.
12. Eche el exceso de líquido en un contenedor adecuado para residuos citotóxicos siguiendo las prácticas locales estándar y las instrucciones del fabricante del fármaco citotóxico y mantenga un volumen total de 2 ml de microesferas cargadas. Para lograrlo, sujete la jeringa invertida para que las microesferas se asienten en el émbolo. Asegúrese de que las microesferas se asientan antes de expulsar el sobrenadante. Hay que tener precaución al expulsar la disolución citotóxica sobrante en un contenedor apropiado, como por ejemplo, un frasco vacío con tapón y ventilación de seguridad, una bolsa de disoluciones con septum, una segunda jeringa con un conector luer de dos vías, etc.)

ADVERTENCIA (carga de doxorubicina): Un estricto cumplimiento de las instrucciones, tiempos de carga y procedimientos asegura una carga del fármaco de > 98 %. El producto no debe utilizarse en el caso de que el sobrenadante tenga un color rojo intenso y opaco, ya que esto indica una carga inadecuada o un exceso de doxorubicina.

Mezcla con el agente de contraste:

13. DC Bead LUMI™ está ahora listo para su uso.
14. Las microesferas DC Bead LUMI™ deben prepararse para su administración con un agente no iónico al 100 % para obtener una suspensión óptima. Consulte la Tabla 6 para ver los agentes de contraste recomendados.
15. Acople un conector a la jeringa con las microesferas DC Bead LUMI™. Con una jeringa de 20 ml extraiga 20 ml de agente de contraste y conéctela a la jeringa de 10 ml que contiene las microesferas DC Bead LUMI™.
16. Mezcle con suavidad las microesferas DC Bead LUMI™ y el agente de contraste entre las jeringas a través del conector hasta que obtenga una suspensión homogénea.

UNIFARMA S.A.

CLAUDIO DI LAUDADIO
APODERADO

Página 15 de 17
 IF-2019-54339606-ARN-DN-UNIFARMA S.A.
 DIRECTOR TÉCNICO
 MARTIN VILLANUEVA
 FARMACEUTICO - M.N. 14.790



Proyecto de instrucciones de uso

17. Retire la jeringa de 20 ml y sustitúyala por una jeringa de 3 ml para la implantación. Mezcle el contenido de las jeringas de 10 y 3 ml mediante un conector para obtener una suspensión homogénea de DC Bead LUMI™. Cuando se haya implantado el contenido de la jeringa de 10 ml, el proceso puede repetirse transfiriendo la suspensión restante de la jeringa de 20 ml a la jeringa de 10 ml a través de un conector.

Nota: Asegúrese de mezclar bien el contenido cada vez que rellena la jeringa de 3 ml.

Catéteres y agentes de contraste recomendados:

Una vez preparado, se probó DC Bead LUMI™ y se demostró que se administraba correctamente con las combinaciones de tamaño de microesfera, medio de contraste y microcatéter recogidas en la Tabla 6.

Tabla 6: Tamaños de catéter y agentes de contraste recomendados para su uso con las microesferas DC Bead LUMI™.

Intervalos de tamaños de microesferas DC Bead LUMI™	Catéter recomendado (diámetro interno)	Agentes de contraste recomendados
70-150µm (70 - 170µm)**	≥ 2,0 F (0,483 mm/0,019 in)	Omnipaque/Accupaque 350 (Iohexol 350) Visipaque 320 (Iodixanol 320), solo para la carga de doxorubicina*
100-300µm (70 - 340µm)**	≥ 2,4 F (0,533 mm/0,021 in)	Iomeron 400 (Iomeprol 400) Visipaque 270 (Iodixanol 270), solo para la carga de doxorubicina*

Notas:

- No se han probado otros agentes de contraste con las microesferas DC Bead LUMI™.
- Se ha probado el agente Isovue 300 (Solustrast 300) y su uso no se recomienda debido a tiempos de suspensión inadecuados. Los agentes de contraste con una viscosidad similar a los 20 °C no deben utilizarse con las microesferas DC Bead LUMI™.
- * Visipaque 270 y Visipaque 320 se han probado y no se recomiendan para su uso con microesferas cargadas con irinotecán ya que el fármaco se eluye en esta mezcla de manera significativa.
- ** Intervalo potencial de tamaño de microesfera basado en las especificaciones del fabricante.

Instrucciones de implantación:

Nota:

Tenga en cuenta que las microesferas DC Bead LUMI™ se asentarán rápidamente en algunos agentes de contraste. Antes y durante la implantación, asegúrese visualmente de que las microesferas están en suspensión. Tenga en cuenta que las microesferas de mayor tamaño tienen tiempos de suspensión más cortos que las microesferas DC Bead LUMI™ con intervalos de tamaño más pequeños.

1. Mediante técnicas estándar, coloque el catéter de implantación dentro del vaso sanguíneo que se va a tratar y la punta del catéter lo más próxima posible a la zona de tratamiento para evitar la oclusión involuntaria de otros vasos sanguíneos.
2. Utilice una jeringa de 3 ml para controlar la presión de la inyección durante la implantación con el catéter de las microesferas DC Bead LUMI™.
3. Inyecte lentamente la solución DC Bead LUMI™ en el catéter de implantación mediante técnicas radiográficas, como fluoroscopia, CBCT y TC, al tiempo que observa la distribución de las microesferas para evitar el reflujo. Si no observa ningún efecto en el flujo anterógrado, elija un tamaño mayor de microesfera DC Bead LUMI™ (si corresponde) y repita el proceso de implantación. Sea prudente a la hora de determinar el criterio de valoración de la embolización.

UNIFARMA S.A.

CLAUDIO DI LAUDADIO
APODERADO

Página 16 de 17
IF-2019-54339606-APN-DNPA-ANMAT
UNIFARMA S.A.
DIRECTOR TECNICO
MARTIN VILLANUEVA
FARMACEUTICO - M.N. 14.790

Página 16 de 18

Proyecto de instrucciones de uso

4. Cuando sea necesario, pueden emplearse descargas de solución salina para asegurarse de que se implantan todas las microesferas DC Bead LUMI™.
5. Cuando concluya el tratamiento, retire el catéter mientras succiona con suavidad para no desplazar las microesferas DC Bead LUMI™ que puedan haber quedado en el interior de la vía del catéter.
6. Deseche los frascos abiertos de DC Bead LUMI™ sin utilizar, así como cualquier otro equipo complementario utilizado en el procedimiento como el dispositivo de acceso a vial con ventilación ViaLok™, las jeringas, las agujas, los catéteres, etc., de acuerdo con las correspondientes prácticas estándar locales y las instrucciones de los fabricantes del fármaco citotóxico con respecto a la eliminación de desechos clínicos y citotóxicos.

Finalizada su vida útil descarte este producto medico de acuerdo con la legislación vigente

ETIQUETAS DEL ENVASE:



Atención: Lea las instrucciones de uso antes de usar el producto.

UNIFARMA S.A.

CLAUDIO DI LAURADIO
 APODERADO

Página 17 de 17

IF-2019-54339606-APN UNIFARMA S.A.

UNIFARMA S.A.
 DIRECTOR TECNICO
 MARTIN VILLANUEVA
 FARMACEUTICO - M.N. 14.788

Página 17 de 18



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-54339606-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 12 de Junio de 2019

Referencia: 1-47-3110-6956-18-8

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.12 13:58:24 -0300'

Mariano Pablo Manenti
Jefe I
Dirección Nacional de Productos Médicos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.12 13:58:25 -0300'

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN

Expediente N°: 1-47-3110-6956-18-8

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por UNIFARMA S.A., se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre descriptivo: Microesferas de embolización.

Código de identificación y nombre técnico UMDNS: 20-403 Microesferas, Embolización, Administración de Medicamentos.

Marca(s) de (los) producto(s) médico(s): Lumi.

Clase de Riesgo: IV.

Indicación/es autorizada/s: Para utilizarse como agente embolizante con o sin la administración de doxorubicina o irinotecán. Las microesferas DC Bead LUMI™ sin cargar están indicadas para la embolización de tumores hipervasculares no malignos y las malformaciones arteriovenosas (MAV).

Uso en indicaciones malignas:

- Las microesferas DC Bead LUMI™ están indicadas principalmente como agente embolizante para el tratamiento local de tumores malignos hipervascularizados en el hígado.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los
Libres, Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

- Las microesferas DC Bead LUMI™ son compatibles con doxorubicina para el tratamiento local de tumores en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC). La doxorubicina se puede cargar antes de la embolización y, como acción secundaria, las microesferas eluyen una dosis continua, controlada y local en el tumor después de la embolización.

- Las microesferas DC Bead LUMI™ también están indicadas para la embolización de vasos sanguíneos que suministran sangre al cáncer maligno colorrectal con metástasis hepática (mCCR).

- Las microesferas DC Bead LUMI™ son compatibles con el irinotecán que se puede cargar antes de la embolización y, como acción secundaria, eluyen una dosis continua, controlada y local en la metástasis hepática de cáncer colorrectal después de la embolización.

Modelo/s: RO2D001, RO2D103.

Período de vida útil: 24 meses.

Forma de presentación: Unitaria.

Método de Esterilización: Vapor de agua.

Condición de uso: Venta exclusiva a profesionales e instituciones sanitarias.

Nombre del fabricante: Biocompatibles UK Ltd.

Lugar/es de elaboración: Chapman House, Farnham Business Park, Weydon Lane,
Farnham Surrey, GU9 8QL, Reino Unido.





Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PM-954-172,
con una vigencia de cinco (5) años a partir de la fecha de la Disposición
autorizante.

Expediente Nº 1-47-3110-6956-18-8

Disposición Nº

5905

22 JUL. 2010

Dr. Waldo Beloso
Subadministrador Nacional
ANMAT

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los
Libres, Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

