



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N°

2970

BUENOS AIRES, **27 ABR 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010797-10-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos y la nueva presentación de venta para la Especialidad Medicinal denominada ITOXARIL / IRINOTECAN (CLORHIDRATO TRIHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE 40mg/2,0ml y ITOXARIL 100 / IRINOTECAN (CLORHIDRATO TRIHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE 100mg/5,0ml; aprobada por Certificado N° 46.873.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº

2970

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 281, 282 y 283 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 rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ITOXARIL / IRINOTECAN (CLORHIDRATO TRIHIDRATO) y ITOXARIL 100 / IRINOTECAN (CLORHIDRATO TRIHIDRATO), aprobada por Certificado Nº 46.873 y Disposición Nº 845/98, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., cuyos textos constan de fojas 191 a 194, 234 a 237 y 277 a 280, para los rótulos y de fojas 152 a 190, 195 a 233 y 238 a 276, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 845/98 los rótulos autorizados por las fojas 191 a 194 y los



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **2970**

prospectos autorizados por las fojas 152 a 190, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ITOXARIL / IRINOTECAN (CLORHIDRATO TRIHIDRATO) y ITOXARIL 100 / IRINOTECAN (CLORHIDRATO TRIHIDRATO), la nueva presentación de envases, según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

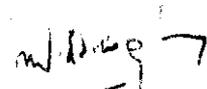
ARTICULO 4º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.873 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010797-10-9

DISPOSICION N° **2970**

js


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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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°.....**2970**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.873 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ITOXARIL / IRINOTECAN (CLORHIDRATO TRIHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE 40mg/2,0ml y ITOXARIL 100 / IRINOTECAN (CLORHIDRATO TRIHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE 100mg/5,0ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 845/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000964-97-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 3418/09.-	Rótulos de fs. 191 a 194, 234 a 237 y 277 a 280, corresponde desglosar de fs. 191 a 194. Prospectos de fs. 152 a 190, 195 a 233 y 238 a 276, corresponde desglosar de fs. 152 a 190.-
Nueva presentación de venta	Envases conteniendo: 1, 2, 3, 4, 5, 10 (UHE), 20 (UHE), 50 (UHE) y	Envases conteniendo: 1, 2, 3, 4, 5, 10 (UHE), 20 (UHE), 50 (UHE) y 100



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

	100 (UHE) frascos ampollas de 100mg/5ml.-----	(UHE) frascos ampollas de 100mg/5ml.-----
	-----	Envases conteniendo: 1,
	-----	2, 3, 4, 10 (UHE), 20
	-----	(UHE), 50 (UHE) y 100
	-----	(UHE) frascos ampollas de
	-----	40mg/2ml.-----

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO LKM S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 46.873 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**27 ABR 2011** de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-010797-10-9

DISPOSICIÓN N°

js

2970

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

PROYECTO DE PROSPECTO

ITOXARIL

IRINOTECAN CLORHIDRATO 40,0 mg/2,0 mL

ITOXARIL 100

IRINOTECAN CLORHIDRATO 100 mg/5,0 ml

SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

ADVERTENCIAS

1. ITOXARIL debe ser administrado 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. El Irinotecan puede inducir a formas tempranas y tardías de diarrea que pueden ser mediatizadas por diferentes mecanismos. Ambas formas de diarrea pueden ser severas. La diarrea temprana puede ocurrir durante o dentro de las 24 (veinticuatro) horas de la administración de Irinotecan pudiendo ser precedida por quejas, producto de diaforesis y cólicos abdominales; con la administración de Atropina puede observarse una mejoría.

Transcurridas más de 24 (veinticuatro) horas luego de la administración de Irinotecan, puede ocurrir diarrea tardía, la cual puede ser prolongada y puede conducir a deshidratación

y desequilibrio de electrolitos, lo cual puede traer aparejado serios riesgos para la vida normal de la persona. La diarrea tardía debe ser tratada rápidamente con Loperamida; los pacientes con diarrea severa deben ser monitoreados cuidadosamente. Los pacientes deshidratados deberán recibir líquido para

Absolutamente Confiable

lograr la recuperación de los electrolitos perdidos. En caso de producirse una diarrea severa, debería interrumpirse la administración de Irinotecan.

3. - Pueden observarse casos de mielosupresión.

FORMULA CUALICUANTITATIVA

ITOXARIL (Irinotecan 40,0 mg/2,0 mL)

ITOXARIL 100 (Irinotecan 100,0 mg/5,0 mL)

Fórmula por mL de solución:

Clorhidrato de Irinotecan (como Trihidrato)	20 mg
Sorbitol.....	45 mg
Acido Láctico.....	0,9 mg
Agua para inyección c.s.p.....	1 mL

CODIGO ATC

L01XX19

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico.

INDICACIONES Y USO

En combinación con 5-Fluoruracilo y Leucovorina, ITOXARIL está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Esta medicación también podrá ser indicada en pacientes con enfermedad recurrente o progresiva después de haber recibido una terapia inicial con 5-Fluoruracilo.

ACCION FARMACOLOGICA

El 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. El Irinotecan, y su metabolito activo SN-38, se unen al complejo topoisomerasa I - ADN e

LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA BUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO LKM S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

cd

Absolutamente Confiable

impiden la religadura de estas roturas reversibles de las cadenas simples. La investigación sugiere que la citotoxicidad de Irinotecan se debe al daño producido durante la síntesis del ADN sobre la doble cadena del mismo cuando las enzimas encargadas de la replicación interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa I, el ADN y, ya sea, el Irinotecan o el SN-38. Las células mamarias no pueden reparar eficientemente las roturas de la cadena doble.

El Irinotecan sirve como un precursor, soluble en agua, del metabolito lipofílico SN-38. El SN-38 se forma a partir de Irinotecan, por un clivaje mediado por la carboxilesterasa, del enlace carbamato existente entre la porción de Camptotecina y la cadena lateral de Dipiperidina. El 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 relativa del SN-38 a Irinotecan varía de 2 a 2000 veces. No obstante, el área bajo la curva de concentración plasmática en función de tiempo (ABC), para el caso del SN-38 es de 2% a 8% de Irinotecan y una unión de proteínas plasmáticas del 95%, frente al 50% de unión a proteínas plasmáticas de Irinotecan (ver Farmacocinética). Aún se desconoce cuál es la contribución precisa de SN-38 a la actividad de Irinotecan. Tanto Irinotecan como el SN-38 existen en una forma de lactona activa y en una forma inactiva del anión hidroxilado. 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 básico favorece la forma aniónica del hidroxilado.

Se observó después de la administración de Irinotecan, actividad antitumoral en los ratones que padecían cáncer y en xenoinjertos de diversos tipos histológicos.


LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

cd


LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

3

Farmacocinética

Después 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 (seis) horas. La vida media de eliminación correspondiente al metabolito activo SN-38 es de alrededor de 10 (diez) horas. Las vidas medias de eliminación de las formas (activas) de la lactona de Irinotecan y de SN-38 han resultado ser similares a aquéllas correspondientes a Irinotecan y SN-38 totales debido a que las formas de la lactona y del hidroxíácido se encuentran en equilibrio.

Superado el rango de dosis de 50 a 350 mg/m², el ABC de Irinotecan aumenta en forma lineal con la dosis administrada; el ABC 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 (una) hora con posterioridad a la finalización de una infusión de 90 (noventa) minutos de Irinotecan.

El Irinotecan exhibe una moderada unión a proteínas plasmáticas (de 30% a 60%).

El SN-38 está más unido a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente un 95%). La albúmina es la proteína plasmática a la cual se unen con mayor frecuencia el Irinotecan y el SN-38.

Resumen de los Parámetros Farmacocinéticos Medios (+/- Desvío Estándar) de Irinotecan y SN-38 en Pacientes con Carcinoma Metastásico del Colon y el Recto.

DOSIS (mg/m ²)	IRINOTECAN					SN-38		
	Cmax (ng-mL)	AUC 0-24 (ng-hr/mL)	T1/2 (hr)	V AREA (l/m ²)	Cl (L/hr/m ²)	C max (ng/mL)	AUC 0-24 (ng-hr/mL)	T1/2 (hr)
125	1.680±	10.220±	5,8±	110±	13,1±	26,3±	229±	10,4±3,1
(N:64)	797	3.270	0,7	48,5	6,01	11,9	108	

Referencias

Cmax.- Concentración Plasmática Máxima.

AUC 0 - 24 Área bajo la curva concentración en función del tiempo.

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.482

LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable

t_{1/2} - Vida media de eliminación.

Varea - Volumen de distribución de la fase de eliminación.

CL - Clearance sistémico total.

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. El 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.

No ha quedado del todo claro cual es la disposición de Irinotecan en humanos. La excreción urinaria de Irinotecan es del 11% al 20%; en SN-38, < 1%, y en el metabolito glucurónico de SN-38, 3%. La excreción biliar y urinaria 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: La vida media de eliminación de Irinotecan resultó ser de 6,0 horas en pacientes de 65 años o mayores, y de 5,5 horas en pacientes menores de 65 años.

El AUC₀₋₂₄ a dosis normalizadas para el SN-38 en aquellos pacientes que tenían, por lo menos 65 años, fue 11% mayor que el observado en los pacientes con menos de 65 años.

No se recomienda efectuar cambios en la dosis y la administración para pacientes geriátricos.

Pediátricos: La farmacocinética de Irinotecan no ha sido estudiada en la población pediátrica.

Sexo: La farmacocinética de Irinotecan no parece verse influenciada por el sexo del paciente.

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

5

cd

Absolutamente Confiable

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

Insuficiencia Hepática: Formalmente, no se ha llevado a cabo ningún estudio respecto de la influencia que ejerce la insuficiencia hepática sobre las características farmacocinéticas de Irinotecan y sus metabolitos. Entre aquellos pacientes que registraban afecciones tumorales hepáticas (la mayoría) los valores del ABC de Irinotecan y el SN-38 resultaron ser algo superiores a los valores observados en los pacientes sin metástasis hepática. En el caso de los pacientes con metástasis hepática, sin haberse registrado por ello una disminución en la función hepática, no se recomienda ningún cambio en la administración y en la dosis.

Insuficiencia Renal: No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Irinotecan.

Interacciones con otras drogas: Formalmente, no se llevó a cabo ninguna clase de investigación sobre las posibles interacciones farmacocinéticas de Irinotecan con otros medicamentos administrados en forma concomitante.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Dosis inicial y modificaciones de dosis:

La dosis inicial recomendada de ITOXARIL inyectable es de 125 mg/m². Todas las dosis deben ser administradas como una infusión intravenosa durante más de 90 minutos. El régimen recomendado de tratamiento (un ciclo de tratamiento) es de 125 mg/m², administrados una vez a la semana, durante el término de 4 semanas, seguido de un período de descanso de 2 semanas. A partir de entonces, pueden repetirse ciclos adicionales de tratamiento cada 6 semanas (es decir, 4 semanas de tratamiento, seguidas de 2 semanas de descanso). Las dosis posteriores deben ser ajustadas hasta alcanzar una dosis elevada de hasta 150 mg/m², o hasta alcanzar una dosis tan reducida de 50 mg/m², en incrementos de 25 a 50 mg/m², y tales incrementos dependerán 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

LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO LKM S.A.
FARMACEUTICO WEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

Absolutamente Confiable

tratamiento con ciclos adicionales de ITOXARIL indefinidamente en aquellos pacientes que alcancen una respuesta o en los pacientes cuya enfermedad permanezca estable. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados, 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 el comienzo de cada ciclo de terapias posteriores.

Tales observaciones se basan en toxicidades comúnmente observadas con la administración de Irinotecan. La terapia con ITOXARIL deberá interrumpirse cuando se produce una diarrea tardía, grado "3" ó "4" o cuando se observa alguna otra toxicidad intolerable. Las modificaciones de las dosis para las toxicidades hematológicas, diferentes de aquéllas 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 la neutropenia. Las modificaciones de las dosis para las toxicidades no-hematológicas, diferentes de aquéllas 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 iniciar un ciclo posterior de terapia, la dosis de Irinotecan debe ser disminuida en 25 mg/m², 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" según el INC (Instituto Nacional del Cáncer).

No debe 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. El tratamiento debe demorarse en 1 ó 2 semanas para permitir la recuperación de toxicidad vinculada con el mismo. Si tras un período de demora de 1 a 2 semanas no ha habido recuperación debe considerarse la posibilidad de discontinuar la administración de Irinotecan.

LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO LKM S.A.
FARMACÉUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MP. 8230

Toxicidad (Grado según el NCI)* (Valor)	Durante un Ciclo de Terapia	Al comienzo de los siguientes ciclos de terapia y (Luego de la recuperación adecuada), comparada con la dosis inicial en el ciclo previo
No hay toxicidad	Se mantiene el nivel de la dosis	25 mg/m ² y hasta un máximo 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 la 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 la dosis Se mantiene el nivel de la dosis ↓ 25 mg/m ² Se mantiene el nivel de la dosis ↓ 50 mg/m ²
Fiebre neutropénica neutropenia grado "4"	Se omite la dosis, entonces ↓ 50 mg/m ² cuando se resuelve a grado ≤ "2", ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de las dosis para leucopenia, trombocitopenia y anemia durante un ciclo de terapia y al inicio de los ciclos posteriores de terapia también se fundamentan en los criterios de toxicidad determinados por los criterios de toxicidad NCI* y son las	

	mismas que las modificaciones recomendadas arriba para tratar la neutropenia.	
Diarrea		Se mantiene el nivel de la dosis
1 (2-3 heces /día **)	Se mantiene el nivel de la dosis ↓ 50 mg/m ²	Se mantiene solo tox. δ grado 2
2 (4-6 heces/día **)		↓ 25 mg/m ²
3 (7-9 heces/día **)	Se omite la dosis, entonces ↓ 25 mg/m ² cuando se resuelve a grado ≤ "2"	si hay solo grado n2v de tox.
4 (10 heces/día **)	Se omite la dosis, entonces ↓ 50 mg/m ² cuando se resuelve a grado ≤ "2"	↓ 50 mg/m ²
Otras toxicidades no-hematológicas		
1	Se mantiene el nivel de dosis	Se mantiene el nivel de dosis
2	↓25 mg/m'	↓25 mg/m'
3	Se omite la dosis, entonces ↓25 mg/m' cuando se resuelve a grado ≤ "2"	↓ 50 mg/m ²
4	Se omite la dosis, entonces ↓50 mg/m' cuando se resuelve a grado ≤ "2"	↓ 50 mg/m ²

Se recomienda que los pacientes reciban una premedicación con agentes antivomitivos

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable

Modificaciones Recomendadas para las Dosis

* Criterios comunes de toxicidad adoptados por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI)

** Pretratamiento

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 ITOXARIL inyectable. Se recomienda el uso de guantes. Si una solución de ITOXARIL entra en contacto con la piel, lave la zona afectada de inmediato con abundante agua y jabón. Si ITOXARIL entra en contacto con las membranas mucosas, lave y enjuague la zona con mucha agua.

Preparación de la solución de infusión: Inspeccione el contenido del frasco para comprobar si hay alguna partícula material extraña. Reiterar dicha inspección una vez que el producto se encuentre en el interior de la jeringa.

ITOXARIL inyectable debe ser diluido antes de la infusión. ITOXARIL debe ser diluido en una inyección de Dextrosa al 5% USP (así se prefiere), o en una inyección de Cloruro de Sodio al 0,9%, USP, hasta llegar a un rango de concentración final de 0,12 a 1,1 mg/mL.

En la mayoría de las investigaciones clínicas, Irinotecan fue administrado en 500 mL de inyección de Dextrosa al 5% USP.

Desde el punto de vista físico y químico, la solución es estable en temperatura aproximadamente 25°C transcurridas hasta 24 horas de su dilución y bajo la luz fluorescente.

Aquellas soluciones diluidas en una inyección de Dextrosa al 5% USP, y almacenadas a temperaturas refrigeradas (aproximadamente de 2°C a 8°C) y protegidas de los efectos de la luz, son física y químicamente estables durante un lapso de 48 horas.

LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

cd

LABORATORIO LKM S.A.
FARMACEUTICO WEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

10



Absolutamente Confiable

No se recomienda la refrigeración de mezclas que utilizan una inyección de Cloruro de Sodio al 0,9% USP, debido a la baja y esporádica incidencia de partículas visibles. La congelación de ITOXARIL así como de las mezclas de ITOXARIL puede resultar en una precipitación de la droga y, por lo tanto, debe ser evitada. Debido a la posible contaminación microbiana durante la dilución, se aconseja hacer uso de la mezcla dentro las 24 horas si es refrigerada (a una temperatura de 2°C a 8°C), o dentro de las 6 horas si la mezcla ha permanecido a temperatura ambiente (de 15°C a 30°C.)

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

CONTRAINDICACIONES

Irinotecan está contraindicado en pacientes que presenten una hipersensibilidad conocida al principio activo o a los excipientes de la fórmula.

21
LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492
cd

LABORATORIO LKM S.A.
FARMACÉUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MP. 8230 11

ADVERTENCIAS**ADVERTENCIAS**

1. ITOXARIL debe ser administrado 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. El Irinotecan puede inducir a formas tempranas y tardías de diarrea que pueden ser mediatizadas por diferentes mecanismos. Ambas formas de diarrea pueden ser severas. La diarrea temprana puede ocurrir durante o dentro de las 24 (veinticuatro) horas de la administración de Irinotecan pudiendo ser precedida por quejas, producto de diaforesis y cólicos abdominales; con la administración de Atropina puede observarse una mejoría.
Transcurridas más de 24 (veinticuatro) horas luego de la administración de Irinotecan, puede ocurrir diarrea tardía, la cual puede ser prolongada y puede conducir a deshidratación y desequilibrio de electrolitos, lo cual puede traer aparejado serios riesgos para la vida normal de la persona. La diarrea tardía debe ser tratada rápidamente con Loperamida; los pacientes con diarrea severa deben ser monitoreados cuidadosamente. Los pacientes deshidratados deberán recibir líquido para lograr la recuperación de los electrolitos perdidos. En caso de producirse una diarrea severa, debería interrumpirse la administración de Irinotecan.
3. - Pueden observarse casos de mielosupresión.

Generales

Fuera de un estudio clínico bien diseñado, la inyección de Irinotecán no debe emplearse en combinación con el régimen de la "Clínica Mayo" de 5-FU/LV (administración durante 4 a 5 días consecutivos cada cuatro semanas) por los informes de mayor toxicidad, incluso fallecimientos por toxicidad. Irinotecán debería ser utilizado en la forma recomendada. En pacientes que reciben

LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO LKM S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

12

también irinotecán/5 FU/LV o 5-FU/LV en estudios clínicos comparando esos agentes, se observaron índices más altos de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolismo, discontinuidad del tratamiento de primer-ciclo, y muerte temprana, en pacientes con una condición física de 2 que en pacientes con una condición física de 0 ó 1.

Diarrea

Irinotecán puede inducir formas iniciales o tardías de diarrea que se producirían por diferentes mecanismos. La diarrea inicial (que se produce durante o pocas horas después de la infusión de Irinotecán) es del tipo colinérgico. Puede ser severa pero por lo general es pasajera. Puede estar acompañada por síntomas de rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor e hiperperistaltismo intestinal capaz de causar calambres abdominales. La misma puede aliviarse mediante la administración de atropina.

La diarrea tardía (que por lo general se produce posteriormente a las 24 horas de administrado Irinotecán) puede ser prolongada y conducir a deshidratación, desequilibrio electrolítico o sepsis, llegando a poner en riesgo la vida del paciente. Debe ser tratada inmediatamente con Loperamida. El uso de Loperamida no está recomendado durante más de 48 horas consecutivas en estas dosis debido al riesgo de íleo paralítico, ni durante menos de 12 horas.

Los pacientes con diarrea deben ser cuidadosamente controlados y recibir líquidos y sustitución de electrolitos, si se deshidratan y deben recibir tratamiento antibiótico si desarrollan íleo, fiebre o neutropenia severa.

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

Neutropenia

Se informaron casos de muerte producida por septicemia como consecuencia de neutropenia grave, en pacientes tratados con Irinotecán. Las complicaciones neutropénicas deben ser rápidamente controladas con antibióticos. La terapia con Irinotecán debe interrumpirse temporariamente si durante un ciclo de tratamiento se produce fiebre neutropénica o si el recuento de neutrófilos cae por debajo de $1500/\text{mm}^3$. Una vez que el paciente nivela su recuento de neutrófilos ($= 1500/\text{mm}^3$), las dosis posteriores de Irinotecán deberán reducirse de acuerdo con el nivel de neutropenia observado. El uso del factor estimulante de colonias no es necesario rutinariamente, pero puede considerarse su empleo en pacientes con neutropenia importante.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen reacciones anafilácticas o anafilactoides severas.

Colitis/Íleo

Se han informado casos de colitis complicada por ulceración, hemorragia, íleo e infección. Los pacientes que desarrollen íleo deben recibir tratamiento antibiótico de inmediato.

Deterioro de la función renal/Insuficiencia renal

Se han identificado raros casos de deterioro de la función renal y de insuficiencia renal aguda, generalmente en pacientes que tuvieron agotamiento del volumen a causa de vómitos y/o diarrea graves.

Tromboembolismo

Se han registrado eventos tromboembólicos en pacientes que reciben regímenes conteniendo Irinotecán; la causa de estos eventos aún no ha podido determinarse.

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº 18.097.492

cd

LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

14

Embarazo

Irinotecán puede causar daño fetal cuando se lo administra a una embarazada. La radiactividad relacionada con el ^{14}C -irinotecán atraviesa la placenta de las ratas después de la administración intravenosa de 10 mg/kg (que en diferentes estudios produjo valores de C_{max} y AUC de Irinotecán 3 y 0,5 veces, respectivamente, los valores correspondientes en pacientes que recibieron 125 mg/m²).

La administración de 6 mg/kg/día de Irinotecán intravenoso en ratas (que en estudios diferentes produjo valores de C_{max} y AUC de Irinotecán de aproximadamente 2 y 0,2 veces, respectivamente, de los correspondientes valores en pacientes que recibieron 125 mg/m²) y en conejos (aproximadamente la mitad de la dosis humana semanal recomendada en base a mg/m²) durante el período de organogénesis, resultó ser embriotóxica a juzgar por el mayor número de pérdidas post-implantación y el menor número de fetos vivos. Irinotecán resultó ser teratogénico en las ratas en dosis superiores a 1,2 mg/kg/día (que en estudios diferentes produjeron valores de C_{max} y AUC de Irinotecán de aproximadamente 2/3 y 1/40, respectivamente, de los correspondientes valores en pacientes que recibieron 125 mg/m²) y en conejos con dosis de 6,0 mg/kg/día (aproximadamente la mitad de la dosis humana semanal recomendada en base a mg/m²). Los efectos teratogénicos incluyeron diversas anomalías externas, viscerales y óseas. El Irinotecán administrado a las crías de ratas durante el período posterior a la organogénesis hasta el destete en dosis de 6 mg/kg/día provocó una reducción de la capacidad de aprendizaje y una pérdida de peso corporal en las crías hembra.

No se han efectuado estudios adecuados y controlados con Irinotecán en mujeres embarazadas. Si la droga debe ser usada durante el embarazo, o si la paciente se embaraza durante el tratamiento, la misma debe ser alertada sobre los posibles riesgos sobre el feto. Las mujeres en período de fertilidad deben

ser advertidas sobre la necesidad de evitar el embarazo durante el tratamiento con Irinotecán.

PRECAUCIONES

Generales

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

Medicación previa con antieméticos: Irinotecán es emetogénico. Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con agentes antieméticos. En los estudios clínicos la mayoría de los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona dada junto con otro tipo de agente antiemético, por ejemplo el bloqueante 5-HT3 (por ej. ondansetron o granisetron). Los agentes antieméticos deben ser dados el día del tratamiento comenzando por lo menos 30 minutos antes de ser administrado Irinotecán.

Los médicos también considerarán dispensar a los pacientes un régimen antiemético para un uso posterior si es necesario.

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

Pacientes con riesgo especial: En pacientes que reciben también Irinotecán/5 FU/LV o 5-FU/LV en estudios clínicos comparando esos agentes, se observaron índices más altos de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolismo, discontinuidad del tratamiento de primer-ciclo, y muerte temprana, en pacientes con una condición física de 2 que en pacientes con una condición física de 0 ó 1.

Los pacientes que han recibido irradiación pélvica abdominal previa y los pacientes ancianos con importante comorbilidad, deberían ser monitoreados cuidadosamente. El uso de Irinotecán en pacientes con disfunción hepática significativa no ha sido evaluado. En los estudios clínicos para todos los regímenes de dosis, Irinotecán no fue administrado a los pacientes con niveles séricos de bilirrubina > 2,0 mg/dL, o con niveles de transaminasas > 3 veces el límite superior normal, si no presentaban metástasis hepáticas, o > 5 veces el límite superior normal en aquellos con metástasis hepáticas.

Sin embargo, en los estudios clínicos de los regímenes de dosis semanales los pacientes con elevaciones moderadas en los niveles séricos basales de bilirrubina total (1,0 a 2,0 mg/dL) presentaron una probabilidad significativamente mayor de experimentar neutropenia de grado 3 ó 4 durante el primer ciclo que aquéllos con niveles de bilirrubina < 1,0 mg/dL (50% [19/38] vs 18% [47/226]; p< 0,001). Los pacientes con glucuronidación deficiente de bilirrubina, tales como aquellos con síndrome de Gilbert, pueden presentar un mayor riesgo de mielosupresión cuando reciben una terapia con Irinotecán.

En el esquema de dosificación semanal no se observó que el aumento de los niveles basales de bilirrubina guarde relación alguna con el aumento del riesgo de sufrir diarrea tardía.


LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

cd


LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

17

Absolutamente Confiable

Interacciones medicamentosas

Se espera que los efectos adversos del Irinotecán, como mielosupresión y diarrea, sean exacerbados por otros agentes antineoplásicos con un perfil similar de efectos adversos. Los pacientes que previamente han recibido irradiación pélvica/abdominal tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración de Irinotecán. Aún no se ha estudiado adecuadamente la administración conjunta de Irinotecán con irradiación y no es recomendable. Se ha reportado linfocitopenia en los pacientes tratados con Irinotecán, y es posible que la administración de dexametasona como profilaxis antiemética pueda tener una mayor probabilidad de linfocitopenia. Sin embargo, no se han observado infecciones oportunistas, y no se ha atribuido ninguna complicación específicamente a la linfocitopenia. Se ha observado hiperglucemia en los pacientes con historia de diabetes mellitus o evidencia de intolerancia a la glucosa antes de la administración de Irinotecán. Es probable que en algunos pacientes la dexametasona, administrada como profilaxis antiemética, contribuya a la hiperglucemia. La incidencia de acatisia en los ensayos clínicos realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal fue mayor (8,5%, 4/47 pacientes) cuando se administró en el mismo día proclorperazina y Irinotecán, que la observada cuando la misma droga se administró en días diferentes (1,3%, 1/80 pacientes). Sin embargo, el 8,5% de la incidencia de acatisia está comprendido en el rango informado cuando se administra proclorperazina como medicación previa al uso de otros agentes quimioterapéuticos. Es posible considerar que el uso de laxantes durante la terapia con Irinotecán puede empeorar la gravedad de la diarrea producida en estos pacientes, pero esto aún no ha sido estudiado. Debido al riesgo potencial de deshidratación secundaria a vómitos y/o diarrea inducida por Irinotecán, deben suspenderse los diuréticos durante el tratamiento con Irinotecán y, lógicamente, durante los períodos de vómitos o diarrea continua


 LABORATORIO LKM S.A
 ORA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
 APODERADA
 DNI Nº: 18.097.492

cd


 LABORATORIO LKM S.A
 FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
 CO-DIRECTOR TECNICO
 MP. 8230

18

Alteraciones en los resultados de las pruebas de laboratorio

No existen interacciones conocidas entre las pruebas de laboratorio y el Irinotecán. Sin embargo, se recomienda la monitorización cuidadosa de la cuenta de leucocitos, hemoglobina y cuenta plaquetaria antes de cada dosis de Irinotecán.

Carcinogenesis, mutagenesis, y trastornos de la fertilidad:

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo con Irinotecán. Sin embargo, se han administrado dosis intravenosas a las ratas de 2 mg/kg o 25 mg/kg de Irinotecán una vez por semana por 13 semanas (en estudios separados, la dosis de 25 mg/kg produjo una $C_{m\acute{a}x}$ de Irinotecán y una ABC 7 veces y 1.3 veces los valores respectivos en pacientes a los que se les administró 125 mg/m²) y se recuperaron después de 91 semanas. Bajo estas condiciones una tendencia lineal significativa correlacionada con la dosis para la incidencia de pólipos endometriales o uterino y sarcomas estromales endometriales. Ni el Irinotecán ni el SN-38 fueron mutagénicos en los ensayos Ames *in vitro*. El Irinotecán resultó ser clastogénico en ensayos *in vitro* (aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino) e *in vivo* (ensayo de micronúcleos en ratones). No se observaron efectos adversos importantes en la fertilidad ni en el rendimiento general reproductivo después de la administración intravenosa de Irinotecán en dosis de hasta 6 mg/kg/día en ratas y conejos. Sin embargo, se observó atrofia de los órganos reproductores masculinos después de dosis múltiples diarias de Irinotecán, tanto en roedores con 20 mg/kg (que en diferentes estudios produjo valores en el C_{max} y AUC del Irinotecán de aproximadamente 5 y 1 veces, respectivamente, los valores correspondientes en pacientes que recibieron 125 mg/m² en forma semanal) como en perros con 0,4 mg/kg (que en estudios diferentes produjeron valores en el C_{max} y AUC del Irinotecán de aproximadamente 1/2 y 1/15, respectivamente, de los correspondientes valores en pacientes que recibieron 125 mg/m² en forma semanal).

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO WEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

19



Absolutamente Confiable



Embarazo

Embarazo Categoría D. (ver advertencias)

Lactancia

En las ratas, la radiactividad apareció en la leche dentro de los 5 minutos posteriores a la administración intravenosa de Irinotecán radiomarcado y tuvo una concentración hasta 65 veces mayor que la concentración plasmática al cabo de 4 horas de su administración. Como muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido a las posibles reacciones adversas serias para el lactante, se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Irinotecán.

Uso en pediatría

La efectividad de Irinotecán en pacientes pediátricos no se ha establecido.

Pacientes geriátricos

Los pacientes mayores a los 65 años de edad deben ser cuidadosamente monitoreados debido al mayor riesgo de diarrea tardía en esta población. La dosis inicial de Irinotecán en pacientes de 70 años o mayores para el esquema de dosis cada tres semanas, debería ser de 300 mg/m².

REACCIONES ADVERSAS

Terapia combinada como tratamiento de primera línea

Un total de 955 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto recibieron los regímenes recomendados de Irinotecán en combinación con 5-FU/LV, 5-FU/LV como dosis única, o Irinotecán en forma de dosis única. En dos estudios de fase III, 370 pacientes recibieron Irinotecán en combinación con 5-FU/LV, 362 pacientes recibieron 5-FU/LV como dosis única, y 223 pacientes recibieron Irinotecán en forma de dosis única. En el estudio 1, 49 (7,3%) pacientes murieron dentro de los 30 días posteriores al tratamiento: 21 (9,3%) recibieron Irinotecán en combinación con 5-FU/LV, 15 (6,8%) recibieron

LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.087.492

cd

LABORATORIO LKM S.A. 20
FARMACEUTICO VESIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

Absolutamente Confiable

5-FU/LV como dosis única, y 13 (5,8%) recibieron irinotecán en forma de dosis única. Las muertes potencialmente relacionadas con el tratamiento ocurrieron en 2 (0,9%) de los pacientes que habían recibido Irinotecán 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 como dosis única (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 Irinotecán en forma de dosis única (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 Irinotecán en combinación con 5-FU/LV, en 16 (7,3%) pacientes que habían recibido 5-FU/LV como dosis única, y en 15 (6,7%) pacientes que habían recibido Irinotecán en forma de dosis única. Se reportaron casos de discontinuidad del tratamiento como consecuencia de la presencia de eventos adversos en 17 (7,6%) pacientes que habían recibido Irinotecán en combinación con 5-FU/LV, en 14 (6,4%) pacientes que habían recibido 5-FU/LV como dosis única, y en 26 (11,7%) pacientes que habían recibido Irinotecán en forma de dosis única. En el estudio 2, 10 (3,5%) pacientes murieron dentro de los 30 días posteriores al tratamiento: 6 (4,1%) recibieron Irinotecán en combinación con 5-FU/LV, y 4 (2,8%) recibieron 5-FU/LV como dosis única. Se registró una muerte potencialmente relacionada con el tratamiento, que ocurrió en un paciente que había recibido Irinotecán en combinación con 5-FU/LV (0,7%, sepsis neutropénica). Se reportaron muertes por causas diferentes, durante los 60 días posteriores al tratamiento, en 3 (2,1%) pacientes que habían recibido Irinotecán en combinación con 5-FU/LV, y en 2 (1,4%) pacientes que habían recibido 5-FU/LV como dosis única. Se reportaron casos de discontinuidad del tratamiento como consecuencia de la presencia de eventos adversos en 9 (6,2%) pacientes que habían recibido Irinotecán en combinación con 5-FU/LV, y en 1 (0,7%) paciente que había recibido 5-FU/LV como dosis única. Los eventos adversos clínicamente más significativos entre los pacientes que recibieron una terapia basada en Irinotecán fueron: diarrea, náuseas, vómitos, neutropenia, y alopecia. Los

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

21

cd

Absolutamente Confiable

eventos adversos clínicamente más significativos entre aquellos pacientes que recibieron una terapia con 5-FU/LV fueron: diarrea, neutropenia, fiebre neutropénica, y mucositis. En el 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 Irinotecán/5-FU/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.

Estudio 1: Porcentaje (%) de Pacientes que Experimentaron Eventos Adversos Clínicamente Relevantes en las Terapias Combinadas^a

Eventos adversos	Estudio 1					
	Irinotecán + Bolo de 5-FU/LV administrado en forma semanal durante 4 semanas, cada 6 semanas N=225		Bolo de 5-U/LV administrado en forma diaria durante 5 días, cada 4 semanas N=219		Irinotecán administrado en forma semanal 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



Absolutamente Confiable

GASTROINTESTINALES						
Diarrea tardía	84,9	22,7	69,4	13,2	83,0	31,0
Grado 3	--	15,1	--	5,9	--	18,4
Grado 4	--	7,6	--	7,3	--	12,6
Diarrea inicial	45,8	4,9	31,5	1,4	43,0	6,7
Náuseas	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	46,1	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
HEMATOLOGICOS						
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	42,2	1,7	32,4	3,6	43,5	0,4
Infección	22,2	0	16,0	1,4	13,9	0,4
METABÓLICOS Y NUTRICIONALES						
↑ bilirrubina	87,6	7,1	92,2	8,2	83,9	7,2

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

23

cd



Absolutamente Confiable

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
CARDIOVASCULARES						
Vasodilatación	9,3	0,9	5,0	0	9,0	0
Hipotensión	5,8	1,3	2,3	0,5	5,8	1,7
Eventos tromboembólicos ^c	9,3	--	11,4	--	5,4	--

^a Grado de toxicidad de los eventos adversos, basado en los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional de 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.

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

cd

LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

24

Estudio 2: Porcentaje (%) de Pacientes que Experimentaron Eventos Adversos Clínicamente Relevantes en las Terapias Combinadas ^a

Eventos adversos	Estudio 2			
	Irinotecán + 5-FU/LV, día de infusión 1&2, cada 2 semanas N= 145		5-FU/LV, día de infusión 1&2, cada 2 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				
tardía	72,4	14,4	44,8	6,3
grado 3	--	10,3	--	4,2
grado 4	--	4,1	--	2,1
Síndrome colinérgico ^b	28,3	1,4	0,7	0
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	28,7	2,8
HEMATOLÓGICOS				
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	--	3,4	--	0,7
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
METABÓLICOS Y NUTRICIONALES				
↑ Bilirrubina	19,1	3,5	35,9	10,6
DERMATOLÓGICOS				
Síndrome de pies y manos	10,3	0,7	12,6	0,7
Signos cutáneos	17,2	0,7	20,3	0
Alopecia ^c	56,6	--	16,8	--
RESPIRATORIOS				
Disnea	9,7	1,4	4,9	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, basado en los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI). (versión 1.0)

Absolutamente Confiable

^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 irinotecán).

^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 en el tratamiento de segunda línea

Esquema de dosis semanal

En tres estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de dosis semanal, Irinotecán fue administrado a 304 pacientes con carcinoma metastático de colon o recto que había recurrido o progresado después de recibir una terapia con 5-FU. Diecisiete de los pacientes murieron dentro de los 30 días posteriores a su administración. En cinco casos (1.6%, 5/304), las muertes fueron consideradas potencialmente relacionadas con el fármaco. Estos cinco pacientes experimentaron una variedad de eventos médicos, que son efectos conocidos del Irinotecán. Uno de estos pacientes murió de sepsis neutropénica sin fiebre. La fiebre neutropénica ocurrió en otros nueve pacientes (3,0%); éstos se recuperaron con el cuidado de soporte. Ciento diecinueve (39.1%) de los 304 pacientes fueron hospitalizados un total de 156 veces debido a eventos adversos; 81 (26.6%) pacientes fueron hospitalizados debido a eventos considerados como relacionados con la administración de Irinotecán. Las razones principales para la hospitalización relacionada con el fármaco 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%). Durante el ciclo de tratamiento y en los ciclos subsiguientes se realizaron ajustes en las dosis de Irinotecán, con base en la tolerancia individual del paciente. La primer dosis de por lo menos uno de los ciclos se redujo en el 67% de los pacientes que habían

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N° 18.097.492

cd

LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUND
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

27

Absolutamente Confiable

iniciado los estudios con una dosis inicial de 125-mg/m². En el 32% de los ciclos iniciados con 125-mg/m² fue necesario reducir la dosis. Las razones más comunes para la disminución de la dosis fueron la diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece pacientes (4.3%) suspendieron el tratamiento con Irinotecán debido a eventos adversos.

Los eventos adversos que se detallan en la siguiente tabla se basan en la experiencia de los 304 pacientes que participaron en los tres estudios clínicos realizados, que fueron evaluados sobre un esquema de dosis semanal.

Eventos Adversos Ocurridos en >10% de los 304 Pacientes con Carcinoma Metastásico de Colon o Recto^a que habían recibido terapia previa.

Sistema corporal & eventos adversos	% de pacientes reportados	
	Grados 1-4 del NCI	Grados 3 & 4 del NCI
GASTROINTESTINALES		
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

LABORATORIO LKM S.A
ORA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APOOERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

28



Absolutamente Confiable

HEMATOLÓGICOS		
Leucopenia	63	28
Anemia	60	7
Neutropenia	54	26
500 a <1000/mm ³ (grado 3)	☐	(15)
<500/mm ³ (grado 4)	☐	(12)
TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO		
Astenia	76	12
Calambres/dolor abdominal	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
METABÓLICOS & NUTRITIONALES		
Disminución del peso corporal	30	1
Deshidratación	15	4
Incremento de la fosfatasa alcalina	13	4
Incremento de la aspartatoaminotransferasa (AST)	10	1
DERMATOLÓGICOS		
Alopecia	60	NA ^e
Sudoración	16	0
Rash cutáneo	13	1

LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO LKM S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

29

cd

RESPIRATORIOS		
Disnea	22	4
Tos	17	0
Rinitis	16	0
NEUROLÓGICOS		
Insomnio	19	0
Mareos	15	0
CARDIOVASCULARES		
Vasodilatación (Enrojecimiento)	11	0

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

^b Ocurre > 24 horas después de la administración de Irinotecán.

^c Ocurre \leq 24 horas después de la administración de Irinotecán.

^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 Irinotecán, 129 recibieron 5-FU, y 90 recibieron el mejor tratamiento de soporte. Once pacientes (3,5%) tratados con Irinotecán murieron dentro de los treinta días posteriores al tratamiento. En tres de los casos (1%, 3/316), 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 %, 1/129) 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 Irinotecán, ocurrieron en por lo menos el 60% (188/316) de los pacientes que recibieron Irinotecán, en el 63% (57/90) de los pacientes que recibieron el mejor tratamiento de soporte, y

LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO LKM S.A.
FARMACEUTIGO WEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

30

Absolutamente Confiable

en el 39% (50/129) de los pacientes que recibieron una terapia a base de 5-FU. El 8% de los pacientes tratados con Irinotecán y el 7% de los tratados con la terapia a base de 5-FU interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos.

Los eventos adversos clínicamente más significativos (todos los grados, 1 al 4) entre los 316 pacientes tratados con Irinotecán fueron: diarrea (84%), alopecia (72%), náuseas (70%), vómitos (62%), síntomas colinérgicos (47%), y neutropenia (30%). 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 Irinotecán administrado como Agente Único cada 3 Semanas ^a

Eventos Adversos	Estudio 1		Estudio 2	
	Irinotecán N=189	BSC ^b N=90	Irinotecán N=127	5-FU N=129
TOTAL de Eventos Adversos de Grado ^{3/4}	79	67	69	54
GASTROINTESTINALES				
Diarrea	22	6	22	11
Vómitos	14	8	14	5
Náuseas	14	3	11	4
Dolor abdominal	14	16	9	8
Constipación	10	8	8	6
Anorexia	5	7	6	4
Mucositis	2	1	2	5

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

31



Absolutamente Confiable

HEMATOLÓGICOS				
Leucopenia/Neutropenia	22	0	14	2
Anemia	7	6	6	3
Hemorragia	5	3	1	3
Trombocitopenia	1	0	4	2
Infección				
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
METABÓLICOS Y NUTRICIONALES				
Hepáticos ^c	9	7	9	6
DERMATOLÓGICOS				
Síndrome de pies y manos	0	0	0	5
Signos cutáneos ^d	2	0	1	3
RESPIRATORIOS ^e	10	8	5	7
NEUROLÓGICOS ^f	12	13	9	4
CARDIOVASCULARES ^g	9	3	4	2
OTROS ^h	32	28	12	14

LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO LKM S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

32



Absolutamente Confiable

^a Grado de toxicidad de los eventos adversos, basado en los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional de 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, y disfunción cardíaca mecánica.

^h Entre otros eventos adversos se incluyen: lesión accidental, hepatomegalia, síncope, vértigo, y pérdida de peso.

Descripción de las Reacciones Adversas

Gastrointestinales: las náuseas, los vómitos, y la diarrea son eventos adversos frecuentes después de la administración de irinotecán y pueden resultar graves. Las náuseas y los vómitos generalmente se producen durante o poco tiempo después de la infusión de irinotecán. En los estudios clínicos llevados a cabo para evaluar el esquema de dosificación cada tres semanas, el tiempo medio para el inicio de la diarrea tardía fue de 5 días después de la infusión de irinotecán. 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 irinotecán. Para los pacientes que empezaron el tratamiento con una dosis de 125 mg/m² administrada semanalmente, la duración media de cualquier grado de diarrea tardía fue de 3 días. Entre aquellos pacientes tratados con una dosis semanal de 125-mg/m² que experimentaron diarrea tardía de grado 3 o 4, la duración media del episodio completo de diarrea fue de 7 días. La frecuencia de diarrea tardía de grado 3 o 4 fue algo mayor entre los pacientes que empezaron el tratamiento con una dosis de 125 mg/m² que en aquellos que recibían una dosis inicial semanal de 100-mg/m² (34% [65/193] versus 23% [24/102]; p=0,08). La frecuencia ~~por edad~~ de la diarrea tardía grado 3 y 4 fue significativamente

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

cd

LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

33

Absolutamente Confiable

mayor en los pacientes de 65 años de edad o mayores que en los pacientes menores a los 65 años de edad (40% [53/133] versus 23% [40/171]; $p = 0.002$). En uno de los estudios realizados para evaluar la terapia de dosificación semanal, la frecuencia de diarrea tardía de grado 3 y 4 fue significativamente mayor entre los hombres que entre las mujeres (43% [25/58] versus 16% [5/32]; $p = 0,01$), pero no se registraron diferencias de sexo en la frecuencia de la diarrea tardía de grado 3 y 4 en los otros dos estudios realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal. En asociación con la diarrea inducida por el irinotecán se ha observado ulceración del colon, algunas veces con sangrado.

Hematológicas: Comúnmente el irinotecán causa neutropenia, leucopenia (incluyendo linfocitopenia), y anemia. La trombocitopenia severa es poco común. Al evaluar los estudios clínicos de administración semanal, se observó que la frecuencia de neutropenia de grado 3 y 4 fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron irradiación pélvica/abdominal previa que en los pacientes que no habían sido expuestos a esta irradiación (48% [13/27] versus 24% [67/277]; $p = 0,04$). En estos mismos estudios, los pacientes con niveles basales de bilirrubina sérica total de 1.0 mg/dl o más, también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de neutropenia grado 3 ó 4 en el primer ciclo de la terapia que los pacientes con niveles de bilirrubina por debajo de 1.0 mg/dl (50% [19/38] versus 18% [47/266]; $p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre la edad y el sexo en la frecuencia de neutropenia grado 3 y 4. En los estudios clínicos realizados para evaluar el esquema 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 G-CSF para el tratamiento de la neutropenia. En el 7% de los pacientes que recibían un tratamiento semanal se observó anemia de grado 3 o 4 del NCI. Se realizaron transfusiones de sangre en el 10% de los pacientes durante estos estudios clínicos.

LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELBA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

cd

LABORATORIO LKM S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

34



Absolutamente Confiable

Trastornos generales en el cuerpo: En general, la astenia, la fiebre, y el dolor abdominal son los eventos más comunes dentro de este tipo de reacciones adversas.

Síntomas colinérgicos: Los pacientes pueden tener síntomas colinérgicos de rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, enrojecimiento (vasodilatación), e hiperperistaltismo intestinal que puede causar calambres abdominales y diarrea inicial (es decir, la diarrea que generalmente ocurre - durante o dentro de 8 horas de la administración del irinotecán). Si estos síntomas ocurren, se manifiestan durante o poco después de la infusión de irinotecán. Se cree que están relacionados con la actividad anticolinérgica del irinotecán inalterado, y se espera que ocurran más frecuentemente con dosis mayores de irinotecán.

Hepáticas: En los estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal, se han observado anomalías de las enzimas hepáticas de grado 3 ó 4 del National Cancer Institute (NCI) en menos de 10% de los pacientes. Típicamente estos eventos ocurren en los pacientes con metástasis hepáticas conocidas.

Dermatológicas: Durante el tratamiento con irinotecán los pacientes presentan alopecia. También se han registrado erupciones cutáneas, pero no fue necesario discontinuar el tratamiento.

Respiratorias: La enfermedad pulmonar intersticial, que se presenta en forma de infiltrados pulmonares, es poco común durante el tratamiento con irinotecán. En los estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal, se registró disnea grado 3 ó 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.

Neurológicas: Puede presentarse insomnio y mareos, pero con frecuencia no se considera que estén directamente relacionados con la administración del fármaco. Algunas veces los mareos pueden representar evidencia sintomática de hipotensión ortostática en los pacientes con deshidratación.

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.007.492

LABORATORIO LKM S.A 35
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable

Cardiovasculares: Puede producirse vasodilatación (enrojecimiento) durante la administración del fármaco. También puede causar bradicardia, sin que la misma requiera de una intervención quirúrgica. Estos eventos adversos se atribuyen al síndrome colinérgico que en ocasiones puede ocurrir durante o poco después de la infusión de irinotecán. También se han observado eventos tromboembólicos en pacientes que reciben irinotecán; aún no se ha determinado la causa específica de estos eventos.

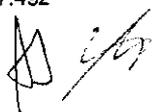
Otros estudios clínicos realizados fuera de los EE.UU.

El irinotecán ha sido estudiado en más de 1100 pacientes en Japón. En estos estudios, los pacientes presentaban distintos tipos de tumores, incluyendo cáncer de colon o recto, y estaban siendo tratados con diferentes dosis y esquemas. En general, los tipos de toxicidad observados fueron similares a aquellos registrados en los estudios clínicos realizados en los EE.UU. con irinotecán. Existe cierta información extraída de estos estudios que indica que los pacientes con un grado considerable de ascitis o con efusiones pleurales tenían mayor riesgo de sufrir neutropenia o diarrea. En los primeros estudios realizados en Japón, en un pequeño porcentaje de pacientes se observó un síndrome pulmonar que potencialmente pone en peligro la vida, consistente en disnea, fiebre y un patrón reticulonodular en la radiografía de tórax. Fue difícil evaluar la contribución del irinotecán en estos eventos preliminares porque estos pacientes tenían además tumores pulmonares y alguna enfermedad pulmonar no maligna preexistente. No obstante, como resultado de estas observaciones los estudios clínicos realizados en los EE.UU. han incluido algunos pacientes con compromiso de la función pulmonar, ascitis significativa, y efusión pleural.


LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492


LABORATORIO LKM S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

36





Absolutamente Confiable

Experiencia post-comercialización

Durante la post-comercialización de irinotecán se registraron los siguientes eventos adversos en las prácticas clínicas: casos de colitis complicada por ulceración, sangrado, íleo, o infección. Ha habido casos raros de disfunción renal y falla renal aguda, generalmente en pacientes infectados y/o depleción del volumen por toxicidad gastrointestinal severa. (Ver "Advertencias"). También se han observado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia severa o reacciones anafilácticas. (Ver "Advertencias").

SOBREDOSIS

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 Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01 1) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01 1) 4654-6648 / 4658-7777

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Los pacientes así como las personas que los atienden deberían informarse acerca de los efectos tóxicos de Irinotecan, en especial de sus manifestaciones gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y diarrea. Cada paciente debe tomar conciencia de que es necesario tener a mano Loperamida siempre lista y disponible para empezar cualquier tratamiento contra una diarrea tardía (es decir aquella que puede producirse transcurridas más de 24 (veinticuatro) horas luego de la administración de ITOXARIL) en el primer episodio donde se observa materia fecal escasamente formada o materia fecal blanda, o el inicio temprano del movimiento del intestino, con una mayor frecuencia que la normal esperada en los pacientes tratados. Un régimen de dosificación de Loperamida

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO WEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

37



2970

*Absolutamente Confiable*

utilizada en investigaciones clínicas consistió en lo siguiente: (Nota: Este régimen de dosificación excede las recomendaciones habituales para las dosis de Loperamida) 4 mg en el comienzo de la diarrea tardía; luego, 2 mg cada 2 horas hasta que el paciente ya no experimentase diarrea durante, al menos, 12 horas. Durante el transcurso de la noche, el paciente puede tomar 4 mg de Loperamida cada 4 horas. Asimismo, debería informarse al paciente que comunicara al médico si se produjo o no diarrea. No se recomienda la premedicación con Loperamida.

Debería evitarse el uso de drogas con propiedades laxantes debido al potencial de irritación que ofrece la diarrea. Debería informarse a los pacientes que se contacten con sus médicos para discutir la posibilidad de tomar algún tipo de laxante.

En caso de vómitos, fiebre o infección los pacientes deberían consultar al médico. Lo mismo sucede si se registran síntomas de deshidratación, tales como desmayos y mareos.

Estos síntomas suelen aparecer luego de la terapia con Irinotecan.

Además, debería informarse al paciente sobre la posibilidad de Alopecia.

Si usted está tomando algún medicamento o está embarazada o amamantando consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

CONSERVACIÓN

En su envase original a temperatura menor a 30°C. Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN

ITOXARIL Solución Inyectable 40 mg / 2 ml. Se presenta en envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5 frascos ampolla para la venta al público y 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla para uso exclusivo de hospitales.


LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492


LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

38



Absolutamente Confiable

ITOXARIL 100 Solución Inyectable 100 mg / 5 ml. Se presenta en envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5 frascos ampolla para la venta al público y 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla para uso exclusivo de hospitales.

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

“...Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia

Médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica...”

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46873

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN)- C.A.B.A.

Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico.

Elaborado en Villegas 1510, San Justo Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DE L ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fecha de última revisión:

LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA BUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

cd

LABORATORIO LKM S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

39



Absolutamente Confiable

PROYECTO DE ROTULO

ITOXARIL

IRINOTECAN CLORHIDRATO 40,0 mg/2,0 mL

SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

ITOXARIL (Irinotecan 40,0 mg/2,0 mL)

Fórmula por mL de solución:

Clorhidrato de Irinotecan (como Trihidrato)	20 mg
Sorbitol.....	45 mg
Acido Láctico.....	0,9 mg
Agua para inyección c.s.p.....	1 mL

Si usted está tomando algún medicamento o está embarazada o amamantando consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

CONSERVACIÓN

En su envase original a temperatura menor a 30°C. Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN

ITOXARIL Solución Inyectable 40 mg/2 ml. Se presenta en envases conteniendo 1 frasco ampolla.

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

“...Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia

Médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica...”

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N° 18.097.492

LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46873

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN)- C.A.B.A.

Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico.

Elaborado en Villegas 1510, San Justo Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DE L ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fecha de última revisión:

* Mismo texto para envases que contienen 2, 3, 4, 5 frascos ampolla para la venta al público y 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla para uso exclusivo de Hospitales.



LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492



LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

41



Absolutamente Confiable

PROYECTO DE ROTULO

ITOXARIL 100

IRINOTECAN CLORHIDRATO 100 mg/5,0 ml

SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

ITOXARIL 100 (Irinotecan 100,0 mg/5,0 mL)

Fórmula por mL de solución:

Clorhidrato de Irinotecan (como Trihidrato)	20 mg
Sorbitol.....	45 mg
Acido Láctico.....	0,9 mg
Agua para inyección c.s.p.....	1 mL

Si usted está tomando algún medicamento o está embarazada o amamantando consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

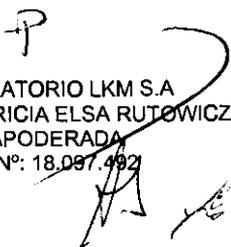
CONSERVACIÓN

En su envase original a temperatura menor a 30°C. Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN

ITOXARIL 100 Solución Inyectable 100 mg/5 ml. Se presenta en envases conteniendo 1 frasco ampolla para venta al público.

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


LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492


LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable

**“...Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y
vigilancia**

Médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica...”

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46873

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN)- C.A.B.A.

Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico.

Elaborado en Villegas 1510, San Justo Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DE L ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fecha de última revisión:

* Mismo texto para envases que contienen 2, 3, 4, 5 frascos ampolla para la venta al público y 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla para uso exclusivo de Hospitales.

LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

cd

LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

43