



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**DISPOSICIÓN N° 6958**

**BUENOS AIRES, 09 NOV 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016189-10-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma FADA PHARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FADA IRINOTECAN / IRINOTECAN CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 20.00mg/1ml; aprobada por Certificado N° 49.426.

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 Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

07.



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

**DISPOSICIÓN N° 6958**

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

Que a fojas 61 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 FADA IRINOTECAN / IRINOTECAN CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 20.00mg/1ml; aprobada por Certificado N° 49.426 y Disposición N° 212/01, propiedad de la firma FADA PHARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 13 , 14 y 15 para los rótulos y de fojas 16 a 25, 26 a 35 y 36 a 45 para los prospectos.

5  
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 212/01 los rótulos autorizados por la foja 13 y los prospectos autorizados por las fojas 16 a 25, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo de la presente.

AS



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

**DISPOSICIÓN N° 6958**

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.426 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - 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° 1-0047-0000-016189-10-7

DISPOSICION N° **6958**

js

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6958**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.426 y de acuerdo a lo solicitado por la firma FADA PHARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FADA IRINOTECAN / IRINOTECAN CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 20.00mg/1ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 212/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001307-00-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo II de Disposición N° 212/01.-	Rótulos de fs. 13 , 14 y 15, corresponde desglosar fs. 13. Prospectos de fs. 16 a 25, 26 a 35 y 36 a 45, corresponde desglosar de fs. 16 a 25.-

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

5



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma FADA PHARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.426 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....D.9.NQV.2010...de 2010.-

Expediente N° 1-0047-0000-016189-10-7

DISPOSICIÓN N° **6958**

js

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

6 9 5 8

 **FADA PHARMA**

**ORIGINAL**

Página 1 de 1

**FADA IRINOTECAN  
(IRINOTECAN CLORHIDRATO – SOLUCIÓN INYECTABLE)  
PROYECTO DE RÓTULO**



FADA IRINOTECAN  
IRINOTECAN CLORHIDRATO 100 mg  
SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/ml

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Cada ml contiene:**

IRINOTECAN CLORHIDRATO (como Trihidrato)	20.00	mg
SORBITOL	45.00	mg
ÁCIDO LÁCTICO	0.90	mg
AGUA PARA INYECCIÓN C.S.P	1.00	ml

**Presentación:**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla x 5 ml.

**Acción terapéutica:**

Ver prospecto adjunto.

**Código ATC:**

L01XX19

**Posología y forma de administración:**

Ver prospecto adjunto.

**Condiciones de conservación:**

Al abrigo de la luz, (desde 15 hasta 30 °C)

Lote.....

Vencimiento.....

Elaborado en: Nazarre 3446 C.A.B.A

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

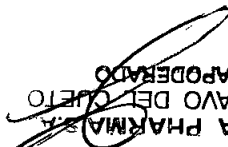
Certificado N° 49.426

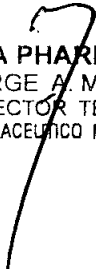
Laboratorios Fada Pharma

Director Técnico: Jorge Moglia

Tabaré 1641 -C.A.B.A- Rep. Argentina

Fecha de última revisión:---/---/---

  
FADA PHARMA S.A.  
APODERADO  
GUSTAVO DEL CUESTO

  
FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111

**FADA IRINOTECAN  
(IRINOTECAN CLORHIDRATO – SOLUCIÓN INYECTABLE)  
PROYECTO DE PROSPECTO**



**FADA IRINOTECAN  
IRINOTECAN CLORHIDRATO 100 mg  $\times$   
SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/ml**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Cada ml contiene:**

IRINOTECAN CLORHIDRATO (como Trihidrato)	20.00 mg
SORBITOL	45.00 mg
ÁCIDO LÁCTICO	0.90 mg
AGUA PARA INYECCIÓN C.S.P	1.00 ml
ÁCIDO CLORHÍDRICO O HIDRÓXIDO DE SODIO C.S.P	3.0 – 3.8 pH

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Antineoplásico.

**CÓDIGO ATC:**

L01XX19

**INDICACIONES:**

Irinotecan esta indicado en el tratamiento del carcinoma de colon o recto con metástasis, cuya enfermedad ha recurrido o progresado después de la terapia con 5-fluorouracilo.

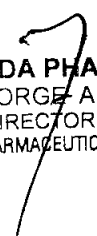
**FARMACOLOGÍA:**

El Irinotecan es un derivado semisintético de la camptotecina. Se trata de un agente antineoplásico que actúa como inhibidor específico de la ADN topoisomerasa I. El Irinotecan es metabolizado en la mayoría de los tejidos por la carboxilesterasa a SN-38, que se ha revelado más activo que el Irinotecan sobre la topoisomerasa I purificada y más citotóxico sobre varias líneas de células tumorales murinas o humanas. La inhibición de la ADN topoisomerasa I por el Irinotecan o el SN-38 induce lesiones en las cadenas simples del ADN que bloquean la replicación del ADN y son responsables de la citotoxicidad. Esta actividad citotóxica esta en función del tiempo y es específica de la fase S.

In Vitro, el Irinotecan y el SN-38 no son significativamente reconocidos por la p-glicoproteína MDR y ejercen efectos citotóxicos sobre líneas celulares resistentes a la doxorubicina y a la vinblastina. Por otra parte, el Irinotecan posee un amplio espectro de actividad antitumoral experimental in vivo sobre tumores murinos (adenocarcinoma P03



FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
ABODERADO



FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111

**FADA IRINOTECAN  
(IRINOTECAN CLORHIDRATO – SOLUCIÓN INYECTABLE)  
PROYECTO DE PROSPECTO**



del canal pancreático, adenocarcinoma mamario MA/16C, adenocarcinomas colónicos C38 y C51) y sobre xenoinjertos humanos (adenocarcinoma colónico Co-4, adenocarcinoma mamario Mx-1, adenocarcinomas gástricos ST-15 y SC-16). El Irinotecan también es activo sobre tumores que expresan la P-glicoproteína MDR (leucemias P388 resistentes a vincristina o a doxorubicina).

El principal efecto farmacológico del Irinotecan, además de su actividad antitumoral, es la inhibición de la acetilcolinesterasa.

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que ha fracasado un régimen previo con 5-fluorouracilo se ha demostrado una supervivencia estadísticamente significativa en los pacientes tratados con Irinotecan que en los que han seguido su tratamiento con 5-fluorouracilo.

**FARMACOCINÉTICA:**

Con posterioridad a la infusión intravenosa de irinotecan, la concentración plasmática en humanos declina exponencialmente con una vida media promedio de eliminación de seis horas. La vida media promedio de eliminación del metabolito activo SN-38 es aproximadamente de diez horas. La vida media de la forma lactona del irinotecan y SN-38 son similares a las del Irinotecan y SN-38 como formas de lactona e hidroxianionica acida porque ambas formas están en equilibrio.

Sobre el rango de dosis de 50 a 350 mg/ m<sup>2</sup>, la AUC de Irinotecan aumenta en forma lineal con la dosis, la AUC de SN-38 aumenta menos proporcionalmente con la dosis. Las concentraciones máximas de metabolito activo SN-38 se alcanzan por lo general luego de la hora después de finalizada la infusión de 90 minutos de Irinotecan. El Irinotecan se une a las proteínas entre un 30-68% mientras que el SN-38 se fija en un mayor porcentaje (95%) a las proteínas plasmáticas, y, en especial, a la albúmina.

**METABOLISMO Y EXCRECIÓN:**

La conversión metabólica de SN-38 esta mediada por la enzima carboxilesterasa y se produce básicamente en el hígado. El SN-38 atraviesa por una conjugación para formar el glucurónido correspondiente. El SN-38 glucuronato tiene 1/50 a 1/ 100 de la actividad del SN-38 en ensayos de citotoxicidad utilizando dos líneas de células 'in vitro'. La disposición del Irinotecan no ha sido suficientemente aclarada en humanos. La excreción urinaria del Irinotecan es del 11 al 20%; del SN-38 es menor a 1% y del SN-38 glucurónido, 3%.

La excreción biliar y urinaria acumulativa de Irinotecan y metabolitos (SN-38 y SN38 glucurónido) en un período de cuarenta y ocho horas después de la administración de Irinotecan oscila desde aproximadamente un 25% (100 mg/m<sup>2</sup>) a un 50% (300 mg/m<sup>2</sup>).

FADA PHARMA S.A.  
JUSTINO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TECNICO  
FARMACEUTICO M.N. 8111



**FADA IRINOTECAN  
(IRINOTECAN CLORHIDRATO – SOLUCIÓN INYECTABLE)  
PROYECTO DE PROSPECTO**

**FARMACOCINÉTICA EN POBLACIONES ESPECIALES:**

**Geriatría:** en pacientes de 65 años o más la vida media terminal promedio del Irinotecan fue de 6 horas y en pacientes de menos de 65 años fue de 5,5 horas. La AUC<sub>0-24</sub> normalizada por la dosis para SN-38 en pacientes de 65 años como mínimo fue 11 % mayor que en pacientes menores de 65 años. No se recomiendan cambios en la dosis y en la administración para pacientes geriátricos.

**Pediátrica:** No hay estudios sobre la farmacocinética en la población pediátrica.

**Sexo:** La farmacocinética del Irinotecan no estaría influenciada por el sexo.

**Raza:** No fue evaluada la influencia de la raza en la farmacocinética del Irinotecan.

**Insuficiencia hepática:** La influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del Irinotecan y sus metabolitos no ha sido formalmente estudiada. Entre los pacientes con compromiso tumoral hepático conocido (una mayoría de pacientes), los valores AUC del Irinotecan y SN-38 fueron algo mayores que los valores obtenidos en pacientes sin metástasis hepática.

En pacientes sin metástasis de hígado sin función hepática disminuida no se recomiendan cambios de dosis y administración.

**Insuficiencia renal:** La influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del Irinotecan y sus metabolitos no han sido evaluada.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo y a cualquiera de los constituyentes de la fórmula.

Pacientes que presenten enfermedad inflamatoria crónica del intestino.

La administración de Irinotecan esta contraindicada durante el embarazo y lactancia.

Irinotecan esta contraindicado en pacientes con el nivel de bilirrubina > 1,5 veces el limite superior del rango normal.

**ADVERTENCIAS:**

**Diarrea:** Irinotecan puede producir diarreas iniciales o tardías que son debidas a diferentes mecanismos.

La diarrea inicial es de tipo colinérgico y se produce dentro o durante las 24 horas de la administración del tratamiento y por lo general puede ser severa pero es pasajera.

Puede estar precedida por diaforesis y calambres abdominales y se alivia con la administración de atropina.

Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de diarrea tardía que puede aparecer después de 24 horas de la administración de Irinotecan y en cualquier momento antes de la administración del ciclo siguiente. La media de tiempo de la primera deposición líquidos fue en el día 5 después de la infusión. Estos pacientes deben informar rápidamente a su médico y comenzar inmediatamente el tratamiento adecuado.

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
AUTORIZADO

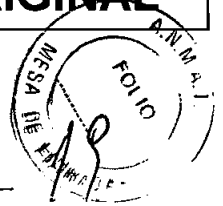
FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TECNICO  
FARMACUTICO M.N. 8111

6958


**FADA PHARMA**
**ORIGINAL**

Página 4 de 10

**FADA IRINOTECAN  
(IRINOTECAN CLORHIDRATO – SOLUCIÓN INYECTABLE)  
PROYECTO DE PROSPECTO**



Los pacientes con diarrea severa deben ser cuidadosamente controlados y recibir líquidos y sustitución de electrolitos, si se deshidratan. La diarrea grado 3 es definida por el National Cancer Institute (NCI), como un incremento de 7 a 9 deposiciones diarias o como incontinencia, o calambres severos; y la de grado 4 según el NCI se define como un aumento mayor a 10 deposiciones diarias, deposición groseramente sanguinolenta, o necesidad de un apoyo parenteral. Si se produce una diarrea tardía de grado 3 o 4 tendrá que demorarse la administración hasta que el paciente se recupere y las dosis posteriores deben disminuirse. Tan pronto como aparezca la primera deposición líquida, el paciente debe beber importantes volúmenes de bebidas que contengan electrolitos y debe instituirse inmediatamente un tratamiento antidiarreico adecuado. Este tratamiento antidiarreico será prescrito por el departamento donde haya sido administrado el ciclo de irinotecan. Una vez fuera del hospital, los pacientes deben obtener la medicación prescrita para que puedan tratar la diarrea tan pronto como aparezca. Además, deben informar inmediatamente a su médico o al hospital donde se le haya suministrado irinotecan, si aparece dicha diarrea y cuanto ocurre.

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

Si la diarrea va acompañada de neutropenia grave (recuento de neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>), debe administrarse de modo profiláctico un antibiótico de amplio espectro, además del tratamiento antidiarreico.

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

Diarrea acompañada de fiebre.

Diarrea grave (que requiere hidratación por vía venosa).

Diarrea que persista más de 48 horas después del comienzo de la terapia con altas dosis de loperamida.

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

En los pacientes que hayan presentado una diarrea grave se recomienda una reducción de la dosis en los ciclos siguientes:

Mielosupresión: En los pacientes tratados con irinotecan se han presentado casos de muerte por sepsis.

El tratamiento con irinotecan debe suprimirse temporalmente si se produce fiebre neutropénica o si el recuento de neutrófilos cae por debajo de 500/mm<sup>3</sup>. La dosis de irinotecan debe ser reducida si el recuento de glóbulos blancos sufre una disminución clínicamente importante ( $< 2000$ /mm<sup>3</sup>); recuento de neutrófilos ( $< 1000$ /mm<sup>3</sup>); hemoglobina ( $< 8$  g/dl) o recuento de plaquetas ( $< 100.000$ /mm<sup>3</sup>). El uso del Factor Estimulante de Colonias no es necesario rutinariamente pero es aconsejable su empleo en pacientes con neutropenia importante.

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111

6958


**FADA PHARMA**
**ORIGINAL**

Página 5 de 10

**FADA IRINOTECAN  
(IRINOTECAN CLORHIDRATO – SOLUCIÓN INYECTABLE)  
PROYECTO DE PROSPECTO**



**Embarazo:** Debido a que se ha demostrado que el irinotecan atraviesa la placenta produciendo daño fetal inyectado en forma intravenosa en ratas y conejos con dosis de 6 mg/kg/día y si bien no se han efectuado estudios 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 al inicio del tratamiento con irinotecan.

**PRECAUCIONES:**

**Cuidados en el sitio de inyección:** Debe evitarse las extravasaciones sanguíneas durante la infusión intravenosa de la solución. Si se produjera una extravasación, se deberá enjuagar el sitio con agua estéril y colocar hielo sobre el área lesionada.

**Medicación previa con antieméticos:** Antes del tratamiento con Irinotecan se recomienda el tratamiento profiláctico con un antiemético. La incidencia de náuseas y vómitos en los pacientes sometidos a tratamiento con irinotecan es frecuente. Aquellos pacientes que presenten vómitos y diarrea grave deberán ingresar y ser tratados lo antes posible en un medio hospitalario.

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-HT<sub>3</sub> (ondansetrón o granisetron). Los agentes antieméticos deben ser dados el día del tratamiento comenzando por lo menos 30 minutos antes de ser administrado el irinotecan. Con posterioridad se puede indicar al paciente continuar un régimen antiemético (por ejemplo ondansetrón).

**Tratamiento de diarrea inicial:** La administración de 0,25 a 1 mg de Atropina intravenosa (a menos que esté contraindicado para el paciente) se considera en pacientes con diaforesis, calambres abdominales o diarrea inicial (producida dentro de las 24 horas posteriores a la administración de irinotecan).

**Pacientes con riesgo especial:** En todos los pacientes ancianos con más de 65 años de edad o en aquellos que hubieran recibido irinotecan abdominal.

**Pacientes con alteración de la función hepática:** Antes del inicio del tratamiento y antes de cada ciclo debe realizarse un control de la función hepática.

En pacientes con el nivel de bilirrubina entre 1 y 1,5 veces el límite superior del rango normal (LSN), hay elevado riesgo de desarrollar neutropenia grave o neutropenia febril.

Los pacientes con el nivel de bilirrubina por encima de 1,5 veces el límite superior del rango normal (LSN) no deben ser tratados con irinotecan (ver Contraindicaciones) y pacientes con el nivel de bilirrubina >LSN y <1,5 x LSN deben ser tratados con un control estricto.

**Pacientes con obstrucción intestinal:** Estos pacientes no deben ser tratados con irinotecan hasta que se produzca una recuperación de la obstrucción intestinal.

**Otros:** Durante el tratamiento y al menos tres meses después del tratamiento deben tomarse medidas contraceptivas.

**INTERACCIONES:**

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TECNICO  
FARMACEUTICO M.N. 8111

6958


**FADA PHARMA**
**ORIGINAL**

Página 6 de 10

**FADA IRINOTECAN  
(IRINOTECAN CLORHIDRATO – SOLUCIÓN INYECTABLE)  
PROYECTO DE PROSPECTO**



La indicación concomitante de otros antineoplásicos con efectos adversos similares puede agravar en efectos adversos como mielosupresión y diarreas. Los pacientes irradiados en la región abdomino pelviana presentan un mayor riesgo de presentar mielosupresión. Si bien la administración de irinotecan, conjuntamente con la irradiación no ha sido estudiada en forma adecuada, no se recomienda la aplicación conjunta de ambos tratamientos.

La linfocipenia se manifestó en pacientes que recibían irinotecan y es posible que la administración de dexametasona, empleada en la profilaxis antiemética, haya aumentado la posibilidad de ese efecto. No obstante no se han observado infecciones oportunistas serias, ni se atribuyeron complicaciones referidas específicamente a linfocitopenia.

Se ha informado también hiperglucemia en pacientes tratados con irinotecan, si bien esto se ha observado en pacientes con antecedentes previos de diabetes mellitus y también debe tenerse en cuenta que a estos pacientes se les administro dexametasona como antiemético.. Es posible considerar que el uso de laxantes en forma previa puede empeorar la gravedad de la diarrea producida en estos pacientes. Debido al riesgo potencial de deshidratación deben suspenderse los diuréticos durante el tratamiento con Irinotecan en pacientes con vómitos y diarrea.

Se han informado con menor frecuencia hemorragias pequeñas en aquellos pacientes tratados con irinotecan que han recibido Warfarina. Los datos no parecen demostrar propensión a mayor sangrado cuando se administra irinotecan con warfarina respecto del observado en pacientes tratados con warfarina únicamente.

Interacciones con los resultados de análisis de laboratorio: No se conocen interferencias del irinotecan con los resultados de los análisis de laboratorio.

**CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRANSTORNOS DE LA FERTILIDAD**

El irinotecan y el SN-38 se han revelado mutagénicos en estudios realizados en ratones. Sin embargo. La gravedad de estos efectos es dependiente de la dosis y reversible.

Embarazo: No hay información sobre la utilización de irinotecan en la mujer embarazada. Tras la administración de irinotecan, se han observado efectos embriotóxicos, fetotóxicos y teratógenos en estudios realizados en ratas y en conejos.

En consecuencia, no se debe administrar irinotecan en la mujer embarazada. Las mujeres en edad fértil deben ser informadas para evitar el embarazo (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se recomienda tomar medidas contraceptivas durante el tratamiento y al menos los tres meses siguientes a la finalización del tratamiento.

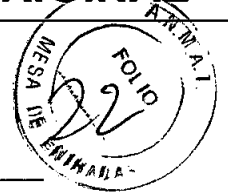
Lactancia: Dada la ausencia de datos relativos al paso de irinotecan a la leche materna, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con irinotecan.

**REACCIONES ADVERSAS:**

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACEUTICO M.N. 8111

**FADA IRINOTECAN  
(IRINOTECAN CLORHIDRATO – SOLUCIÓN INYECTABLE)  
PROYECTO DE PROSPECTO**



Las reacciones adversas consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de irinotecan a la dosis recomendada de 350 mg/m<sup>2</sup> se presentaron en algunos casos como:

**Gastrointestinal:**

**Diarrea tardía:** La diarrea (sobrevvenida después de las 24 horas tras la administración) constituye una toxicidad limitante para la dosis de irinotecan. Se ha informado de casos raros de colitis pseudomembranosa

**Náuseas y vómitos:** Las náuseas y vómitos pueden presentarse aún en pacientes tratados con antieméticos.

**Otros efectos gastrointestinales:** puede darse la aparición de episodios de deshidratación frecuentemente asociados a diarrea y/o vómitos y constipación relacionada con el irinotecan y/o loperamida. Ocasionalmente han aparecido casos de obstrucción intestinal o íleo. Otros efectos leves incluyen anorexia, dolor abdominal y mucositis.

**Hematología:**

La neutropenia es un efecto tóxico limitante de la dosis, puede mostrarse como reversible y no acumulativa o bien puede presentarse como un cuadro de fiebre con neutropenia grave, asociada a episodios de infección.

Puede observarse anemia, trombocitopenia (<100.000 células/mm<sup>3</sup>) que puede tornarse trombocitopenia periférica con anticuerpos antiplaquetarios en la experiencia.

**Otros:**

**Síndrome colinérgico agudo:** puede darse con los siguientes síntomas principales: diarrea temprana y un conjunto de síntomas tales como dolor abdominal, conjuntivitis, rinitis, hipotensión, vasodilatación, sudoración, escalofríos, malestar, mareo, alteraciones visuales, miosis, lagrimeo e hipersalivación, durante la perfusión de irinotecan o en las 24 horas siguientes. Estos síntomas desaparecen después de la administración de atropina (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Puede darse en raras oportunidades disnea, contracción muscular o dolores abdominales y parestesia. La relación causal con irinotecan no ha sido establecida.

La alopecia puede presentarse frecuentemente y es reversible; como la aparición de reacciones cutáneas leves, alergia y reacciones de sensibilización en el lugar de la infusión, aunque no frecuentemente.

**POSOLOGÍA:**

La dosis inicial recomendada de irinotecan inyectable es de 125 mg/m<sup>2</sup>. Todas las dosis deben administrarse como infusión intravenosa durante más de 90 minutos. El régimen del tratamiento recomendado -un curso de tratamiento es de 125 mg/m<sup>2</sup> administrado 1 vez a la semana, durante 4 semanas; seguido por un descanso de 2 semanas.

A partir de entonces, pueden repetirse cursos adicionales de tratamiento cada 6 semanas — cuatro semanas de tratamiento, seguidas por dos semanas de descanso. Las dosis posteriores pueden ajustarse hasta 150 mg/m<sup>2</sup> o hasta 50 mg/m<sup>2</sup>; en modificaciones de 25 a 50 mg/m<sup>2</sup>; según la tolerancia individual al tratamiento. Si durante un ciclo de tratamiento

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111

**FADA IRINOTECAN  
(IRINOTECAN CLORHIDRATO – SOLUCIÓN INYECTABLE)  
PROYECTO DE PROSPECTO**



se presentan diarrea o neutropenia grado 2, reducir 25 mg/m<sup>2</sup> la dosis próxima y al reiniciar el próximo ciclo reducir 25 mg/m<sup>2</sup>. Si se produce diarrea grado 3, reiniciar con una reducción de 50 mg/m<sup>2</sup> el curso actual y el siguiente.

Siempre que no se desarrolle una toxicidad intolerable el tratamiento con cursos adicionales de irinotecan puede continuarse por tiempo indeterminado en pacientes que alcancen una respuesta o en los que la enfermedad permanece estable.

Los pacientes deben ser cuidadosamente controlados para determinar la toxicidad. Las dosis recomendadas durante un curso de la terapia y al inicio de cada curso posterior de tratamiento deben modificarse de acuerdo al grado de toxicidad: neutropenia, neutropenia febril, diarrea u otras toxicidades no hematológicas. La terapia con irinotecan debe interrumpirse cuando se produce diarrea tardía de grado 3 o 4 o cuando se observe otra toxicidad intolerable. Las modificaciones de dosis para las toxicidades hematológicas que no sean neutropenia (es decir: leucopenia, anemia, o trombocitopenia y plaquetas) durante un curso de terapia y el inicio de un curso posterior de tratamiento son las mismas que las recomendadas para la diarrea. Al inicio de un curso posterior de tratamiento, la dosis de irinotecan debe disminuirse 25 mg/m<sup>2</sup>, comparado con la dosis inicial del curso anterior, para grado 2 de toxicidad. Todas las modificaciones de las dosis deben basarse en la peor toxicidad precedente. El nuevo curso de tratamiento no debe comenzar hasta que se haya recuperado el recuento de granulocitos a >1.500/mm<sup>3</sup>, el recuento de plaquetas a >100.000/mm<sup>3</sup> y la diarrea provocada por el tratamiento este totalmente controlada. El tratamiento debe demorarse 1 o 2 semanas para poder recuperarse de la toxicidad que produce. Si el paciente no se ha recuperado luego de 2 semanas, se considera interrumpir la administración de irinotecan.

Se recomienda que los pacientes reciban medicación antiemética previa al tratamiento.

**PREPARACION DE LA SOLUCION** Al igual que con otros agentes anticancerígenos potencialmente tóxicos debe tenerse cuidado en el manipuleo y preparación de las soluciones para la infusión de irinotecan. Se recomienda el use de guantes. Si la solución de irinotecan toma contacto con la piel, lavar bien el área con abundante agua y jabón. Si toma contacto con las membranas mucosas, enjuagar con abundante agua. Se dispone de varias pautas publicadas para el manejo y desecho de los agentes antineoplásicos.

Observar el contenido del frasco para detectar partículas y repetir la observación cuando se extrae el producto del frasco hacia la jeringa.

La inyección de irinotecan debe diluirse antes de la infusión, en una solución al 5% de dextrosa, de preferencia o bien en una solución 0,9% de cloruro de sodio para un rango final de concentración comprendido entre 0,12 a 1,1 mg/ml.

En la mayoría de los casos se indica irinotecan administrado en 500 ml de solución de dextrosa de 5%.

La solución es física y químicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente (25 C aproximadamente) y con ambientes de luz fluorescente. Las soluciones diluidas en dextrosa 5% y conservadas en refrigeración (2-8 C) protegidas de la luz son fisicoquímicamente estables durante 48 horas. La refrigeración de la mezcla usando cloruro de sodio 0,9% no es recomendable, por la esporádica aparición de partículas visibles.

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
ABOGERADO

FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TECNICO  
FARMACEUTICO M.N. 8111

6958

 **FADA PHARMA**

**ORIGINAL**

Página 9 de 10

**FADA IRINOTECAN  
(IRINOTECAN CLORHIDRATO – SOLUCIÓN INYECTABLE)  
PROYECTO DE PROSPECTO**



El congelamiento del irinotecan o las mezclas preparadas con el mismo puede producir una precipitación de la droga, por lo cual deberá evitarse.

Ante la posible contaminación con microorganismos durante la dilución, se recomienda usar la preparación dentro de las 24 horas de preparada, si este refrigerada (2-8 C) o dentro de las 6 horas siguientes, si se conserva a temperatura ambiente (15-30 C).

No deben adicionarse otras drogas a la solución de la infusión. Los productos de uso parenteral serán inspeccionados visualmente para observar partículas de materia y decoloración antes de proceder a su administración, cuando la solución y el recipiente lo permitan.

**SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:**

En caso de sobredosificación el paciente debe ser ingresado en una unidad oncológica. No existe ningún antídoto conocido para la sobredosificación con irinotecan.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ:**

**TELEFONO: (011) 4962-6666/2247**

**HOSPITAL A. POSADAS:**

**TELEFONO: (011)4654-6648/4658-7777**

**CONSERVACION:**

Al abrigo de la luz, (desde 15 hasta 30 °C) **NO CONGELAR.**

La solución preparada en dextrosa al 5% en refrigeración (2-8 C) son físicamente estables durante 48 horas. La refrigeración de la mezcla usando cloruro de sodio al 0.9% no es recomendable por la aparición esporádica de partículas visibles.

**PRESENTACIÓN:**

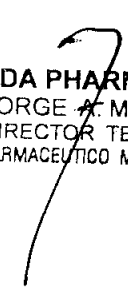
FADA IRINOTECAN

Envase conteniendo 1 frasco ampolla x 5 ml.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

*Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.*

  
FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

  
FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TECNICO  
FARMACEUTICO M.N. 8111

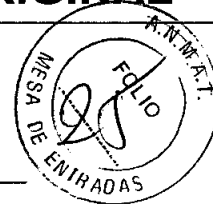
6958

ORIGINAL

 **FADA PHARMA**

Página 10 de 10

**FADA IRINOTECAN  
(IRINOTECAN CLORHIDRATO – SOLUCIÓN INYECTABLE)  
PROYECTO DE PROSPECTO**



MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: Nazarre 3446 C.A.B.A

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.426

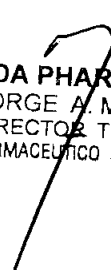
Laboratorios Fada Pharma

Director Técnico: Jorge Moglia

Tabaré 1641 –C.A.B.A- Rep. Argentina

Fecha de última revisión: ---/---/---

  
FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

  
FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TECNICO  
FARMACEUTICO M.N. 8111