



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 89 18

BUENOS AIRES, 27 OCT. 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007600-15-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANDOZ S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IRENAX / IRINOTECAN CLORHIDRATO (TRIHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, IRINOTECAN (TRIHIDRATO) 40 mg/2 ml - 100 mg/5 ml - 150 mg/7,5 ml - 300 mg/15 ml - 500 mg/25 ml; aprobada por Certificado N° 56.851.

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 y Circular N° 4/13.

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



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 8918

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 349 y 350 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada IRENAX / IRINOTECAN CLORHIDRATO (TRIHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, IRINOTECAN (TRIHIDRATO) 40 mg/2 ml - 100 mg/5 ml - 150 mg/7,5 ml - 300 mg/15 ml - 500 mg/25 ml, aprobada por Certificado N° 56.851 y Disposición N° 5324/12, propiedad de la firma SANDOZ S.A., cuyos textos constan de fojas 64 a 93, para los rótulos, de fojas 94 a 147, para los prospectos y de fojas 148 a 177, para la información para el paciente.



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

DISPOSICIÓN N° 89 18

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5324/12 los rótulos autorizados por las fojas 64 a 65, 70 a 71, 76 a 77, 82 a 83, 88 a 89, los prospectos autorizados por las fojas 94 a 111 y la información para el paciente autorizada por las fojas 148 a 157, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

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° 56.851 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007600-15-9

DISPOSICIÓN N° 89 18

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**8918**.....a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.851 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANDOZ S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: IRENAX / IRINOTECAN CLORHIDRATO (TRIHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, IRINOTECAN (TRIHIDRATO) 40 mg/2 ml - 100 mg/5 ml - 150 mg/7,5 ml - 300 mg/15 ml - 500 mg/25 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5324/12.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002099-12-2.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5324/12.	Rótulos de fs. 64 a 93, corresponde desglosar fs. 64 a 65, 70 a 71, 76 a 77, 82 a 83, 88 a 89. Prospectos de fs. 94 a 147, corresponde desglosar de fs. 94 a 111. Información para el paciente de fs. 148 a 177, corresponde desglosar de fs. 148 a 157.-

2
fp.



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

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 SANDOZ S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.851 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de... 27 OCT. 2015

Expediente N° 1-0047-0000-007600-15-9

DISPOSICIÓN N°

Jfs

8918

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE RÓTULOS

89 18 000088
27 OCT. 2015
FOLIO
MESA DE ENTRADA

**IRENAX®
Irinotecan 500 mg/ 25 ml**

**Solución inyectable
Venta bajo receta archivada
Industria Austríaca**

Contenido: Envase con 1 frasco ampolla

Fórmula

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Irinotecan Sandoz 500 mg/ 25 mL contiene:
Clorhidrato de Irinotecan trihidratado.....500,0 mg
(Correspondiente a 432,5 mg de Irinotecan)
Excipientes: D-Sorbitol, ácido láctico 90%, solución de hidróxido de sodio, agua para inyectables.....C.S.

Vía de administración

Infusión intravenosa. Diluir antes de inyectar

Posología

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30° C. No congelar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.851

Mantener fuera del alcance de los niños

Elaborado en:
Ewebe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11, Unterach am Attersee, Austria.

Importado por:
Sandoz S.A.
Domingo de Acassuso 3780
Olivos (B1636ETT)
Buenos Aires, Argentina

SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610



8918000089
FOLIO
CASA DE ENTRADA

Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil – Farmacéutica.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:
0800-555-2246 (OPCION 2)

SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610



PROYECTO DE RÓTULOS

IRENAX®

Irinotecan 300 mg/ 15 mL

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Austríaca

Contenido: Envase con 1 frasco ampolla

Fórmula

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Irinotecan Sandoz 300 mg/ 15 ml contiene:
Clorhidrato de Irinotecan trihidratado.....300,0 mg

(Correspondiente a 259,5 mg de Irinotecan)

Excipientes: D-Sorbitol, ácido láctico 90%, solución de hidróxido de sodio, agua para inyectables.....c.s.

Vía de administración

Infusión intravenosa. Diluir antes de inyectar

Posología

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30° C. No congelar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.851

Mantener fuera del alcance de los niños

Elaborado en:

Ewebe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

Mondseestrasse 11, Unterach am Attersee, Austria.

Importado por:

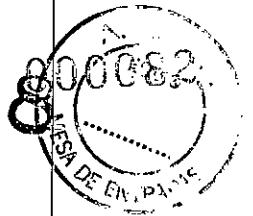
Sandoz S.A.

Domingo de Acassuso 3780

Olivos (B1636ETT)

Buenos Aires, Argentina

89 1 8




SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610

8918000023
A.N. 13
MESIA
P. 371



Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil – Farmacéutica.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz: 0800-555-2246 (OPCION 2)

SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610

89 1 0 000075



PROYECTO DE RÓTULOS

IRENAX®

Irinotecan 150 mg/ 7,5 ml

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Austríaca

Contenido: Envase con 1 frasco ampolla

Fórmula

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Irinotecan Sandoz 150 mg/7,5 ml contiene:
Clorhidrato de Irinotecan trihidratado.....150,0 mg

(Correspondiente a 129,75 mg de Irinotecan)

Excipientes: D-Sorbitol, ácido láctico 90%, solución de hidróxido de sodio, agua para inyectables.....c.s.

Vía de administración

Infusión intravenosa. Diluir antes de inyectar

Posología

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30° C. No congelar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.851

Mantener fuera del alcance de los niños

Elaborado en:

Ewebe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

Mondseestrasse 11, Unterach am Attersee, Austria.

Importado por:

Sandoz S.A.

Domingo de Acassuso 3780

Olivos (B1636ETT)

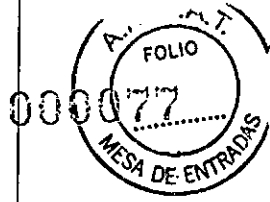
Buenos Aires, Argentina

1/2


SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610



89 18



Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil – Farmacéutica.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz: 0800-555-2246 (OPCION 2)

Nota: El mismo rótulo se utilizará para las presentaciones de 5 y 10 frascos ampolla

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'V. Barroca Gil'.

SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610

89 1800



PROYECTO DE RÓTULOS

IRENAX®

Irinotecan 100 mg/ 5 ml

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Austríaca

Contenido: Envase con 1 frasco ampolla

Fórmula

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Irinotecan Sandoz 100 mg/ 5 ml contiene:

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado.....100,0 mg

(Correspondiente a 86,5 mg de Irinotecan)

Excipientes: D-Sorbitol, ácido láctico 90%, solución de hidróxido de sodio, agua para inyectables.....C.S.

Vía de administración

Infusión intravenosa. Diluir antes de inyectar

Posología

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30° C. No congelar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.851

Mantener fuera del alcance de los niños

Elaborado en:

Ewebe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

Mondseestrasse 11, Unterach am Attersee, Austria.

Importado por:

Sandoz S.A.

Domingo de Acassuso 3780

Olivos (B1636ETT)

Buenos Aires, Argentina

1/2

SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610

89 1 8



Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil – Farmacéutica.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz: **0800-555-2246 (OPCION 2)**

Nota: El mismo rótulo se utilizará para las presentaciones de 5 y 10 frascos ampolla

SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610

PROYECTO DE RÓTULOS

IRENAX®

Irinotecan 40 mg/ 2 ml

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Austríaca

Contenido: Envase con 1 frasco ampolla

Fórmula

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Irenax 40 mg/ 2 ml contiene:

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado.....40,0 mg

(Correspondiente a 34,6 mg de Irinotecan)

Excipientes: D-Sorbitol, ácido láctico 90%, solución de hidróxido de sodio, agua para inyectables.....C.S.

Vía de administración

Infusión intravenosa. Diluir antes de inyectar

Posología

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30° C. No congelar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.851

Mantener fuera del alcance de los niños

Elaborado en:

Ewebe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

Mondseestrasse 11, Unterach am Attersee, Austria.

Importado por:

Sandoz S.A.

Domingo de Acassuso 3780

Olivos (B1636ETT)

Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil – Farmacéutica.



SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610



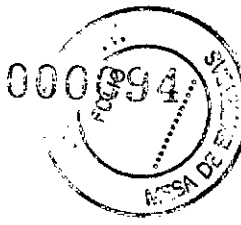
89 18



Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:
0800-555-2246 (OPCION 2)

Nota: El mismo rótulo se utilizará para las presentaciones de 5 y 10 frascos ampolla

SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610

**PROYECTO DE PROSPECTO****IRENAX®****Irinotecan**

40 mg/2 ml - 100 mg/5 ml - 150 mg/7,5 ml - 300 mg/15 ml - 500 mg/25 ml
Solución inyectable

Industria Austríaca

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Irenax de 40 mg/2 ml contiene:

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado.....40,0 mg
(Correspondiente a 34,6 mg de Irinotecan)

Excipientes: D-Sorbitol 90,0 mg; Ácido láctico 90% 2,0 mg; Solución de hidróxido de sodio c.s.p. pH 3,5; Agua para inyectables c.s.p. 2,0 ml.

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Irenax de 100 mg/5 ml contiene:

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado.....100,0 mg
(Correspondiente a 86,5 mg de Irinotecan)

Excipientes: D-Sorbitol 225,0 mg; Ácido láctico 90% 5,0 mg; Solución de hidróxido de sodio c.s.p. pH 3,5; Agua para inyectables c.s.p. 5,0 ml.

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Irenax de 150 mg/7,5 ml contiene:

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado.....150,0 mg
(Correspondiente a 129,75 mg de Irinotecan)

Excipientes: D-Sorbitol 337,5 mg; Ácido láctico 90% 7,5 mg; Solución de hidróxido de sodio c.s.p. pH 3,5; Agua para inyectables c.s.p. 7,5 ml.

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Irenax de 300 mg/15 ml contiene:

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado.....300,0 mg
(Correspondiente a 259,5 mg de Irinotecan)

Excipientes: D-Sorbitol 675,0 mg; Ácido láctico 90% 15,0 mg; Solución de hidróxido de sodio c.s.p. pH 3,5; Agua para inyectables c.s.p. 15,0 ml.

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Irenax de 500 mg/25 ml contiene:

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado.....500,0 mg
(Correspondiente a 432,5 mg de Irinotecan)

Excipientes: D-Sorbitol 1,125 g; Ácido láctico 90% 25,0 mg; Solución de hidróxido de sodio c.s.p. pH 3,5; Agua para inyectables c.s.p. 25,0 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico inhibidor de la topoisomerasa I.

INDICACIONES

Irenax está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, en conjunción con 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (AF).

Irenax también está indicado para pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto cuya enfermedad haya recurrido o progresado después del tratamiento inicial a base de 5-fluorouracilo.

Irenax en combinación con cetuximab está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico del tipo salvaje KRAS, que expresa el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) en pacientes que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica o en quienes una terapia citotóxica que incluya irinotecan ha fracasado.

Irenax en combinación con 5-FU, ácido folínico (AF) y bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico del colon o recto.

Irenax en combinación con capecitabina con o sin bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico colorrectal.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos.

Código ATC: L01XX19.

Propiedades farmacodinámicas

La intensidad de las principales toxicidades obtenidas con irinotecan (por ejemplo, leuconeutropenia y diarrea), está relacionada con la exposición (ABC) al fármaco y al metabolito SN-38. En monoterapia, se observaron correlaciones significativas entre la toxicidad hematológica (disminución de glóbulos blancos y neutrófilos en el nadir) o la intensidad de la diarrea y los valores de ABC del irinotecan y del metabolito SN-38.

Pacientes con actividad UGT1A1 reducida

La uridina-difosfoglucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) participa en la desactivación metabólica del SN-38, el metabolito activo de irinotecan, a glucurónido SN-38 inactivo (SN-38G). El gen UGT1A1 es altamente polimórfico, lo que da lugar a una gran variabilidad de capacidades metabólicas entre individuos. Una variación específica del gen UGT1A1 incluye un polimorfismo en la región del promotor y se conoce como variante UGT1A1*28. Esta variante y otras deficiencias congénitas en la expresión del gen UGT1A1 (como el síndrome de Crigler-Najjar y el síndrome de Gilbert) están asociadas con una reducción de la actividad de la enzima. Datos de un meta análisis indican que los individuos con el síndrome de Crigler-Najjar (tipos 1 y 2) y los individuos homocigotos para el alelo UGT1A1*28 (síndrome de Gilbert) presentan un mayor riesgo de toxicidad hematológica (grados 3 y 4) tras la administración de irinotecan en dosis moderadas o altas (> 150 mg/m²). No se estableció relación entre el genotipo UGT1A1 y la aparición de diarrea inducida por irinotecan.

A los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28 se les debe administrar la dosis inicial normal de irinotecan. Sin embargo, estos pacientes deben ser vigilados para detectar una posible toxicidad hematológica. Se debe considerar una reducción de la dosis inicial de irinotecan en pacientes que hayan experimentado previamente toxicidad hematológica con el tratamiento anterior. No se ha establecido la reducción exacta de la dosis para esta población

de pacientes, y cualquier modificación posterior de la dosis debe basarse en la tolerancia del paciente al tratamiento (ver Posología y Modo de administración, Advertencias y Precauciones).

Por el momento no existen datos suficientes para realizar conclusiones acerca de la utilidad clínica de realizar el genotipo UGT1A1.

Propiedades farmacocinéticas

En un ensayo en fase I, irinotecan mostró un perfil de eliminación bifásico o trifásico en 60 pacientes tratados con la pauta de administración de perfusión intravenosa durante 30 minutos a razón de 100 a 750 mg/m² cada 3 semanas. El aclaramiento plasmático medio fue de 15 L/h/m² y el volumen de distribución en el estado estacionario (V_{ss}) fue de 157 L/m². La media de la vida media plasmática de la primera fase del modelo trifásico fue de 12 minutos, la de la segunda fase de 2,5 horas y la semivida terminal de 14,2 horas. SN-38 mostró un perfil de eliminación bifásico, con una vida media de eliminación terminal media de 13,8 horas. Al final de la perfusión, las concentraciones plasmáticas medias del irinotecan y del SN-38, con la dosis recomendada de 350 mg/m², fueron respectivamente de 7,7 µg/ml y de 56 ng/ml, con sus correspondientes áreas bajo la curva (ABC) de 34 µg.h/ml y 451 ng.h/ml. En general, se observó una gran variabilidad interindividual, en los parámetros farmacocinéticos del SN-38.

La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas para el irinotecan y el SN-38 se encontraba en torno al 65% y al 95%, respectivamente.

Estudios metabólicos y de balance de masas efectuados con fármaco marcado con C-14 han demostrado que más del 50% de la dosis de irinotecan administrada por vía intravenosa se elimina de forma inalterada, 33% en heces, principalmente a través de la bilis y un 22% por vía urinaria.

Existen dos vías metabólicas. Cada una de ellas se corresponde aproximadamente con un 12% de la dosis:

- Hidrólisis mediada por la carboxilesterasa generando el metabolito activo SN-38. El SN-38 se elimina principalmente por glucuronidación, y posteriormente por excreción renal o biliar (menos del 0,5 % de la dosis de irinotecan). Es probable que el SN-38-glucurónido sea seguidamente hidrolizado en el intestino.
- Oxidación promovida por las enzimas del citocromo P450 3A resultando en una apertura del anillo externo de la piperidina con formación de un derivado del ácido aminopentanoico (APC) y un derivado amina primario (NPC).

En plasma el compuesto mayoritario es el irinotecan inalterado, seguido por APC, SN-38-glucurónido y SN-38. Sólo SN-38 ha demostrado efecto citotóxico significativo.

El aclaramiento de irinotecan disminuye en aproximadamente un 40 % en pacientes con bilirrubinemia entre 1,5 a 3 veces por encima del límite superior del rango normal. En estos pacientes una dosis de irinotecan de 200 mg/m² lleva a una exposición del medicamento en el plasma comparable a la observada a 350 mg/m² en pacientes con cáncer con parámetros hepáticos normales.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Sólo para adultos.

Después de diluir Irenax la perfusión se debe realizar en una vena periférica o central.

Dosis recomendada

En monoterapia (en pacientes previamente tratados):

La dosis recomendada es de 350 mg/m² de Irenax administrados en perfusión intravenosa, durante un periodo de 30 a 90 minutos cada tres semanas.

En terapia combinada (en pacientes no tratados previamente):

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

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

Para la posología y forma de administración concomitante de cetuximab, ver el prospecto de este medicamento.

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

Para la posología y forma de administración de bevacizumab, ver el prospecto de bevacizumab.

Para la posología y forma de administración concomitante de capecitabina, ver Propiedades farmacológicas y referirse a la información de prescripción completa de capecitabina.

Ajustes de dosis

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

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

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

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

Las recomendaciones para la modificación de la dosis de cetuximab cuando se administra en combinación con irinotecan se deben seguir conforme al prospecto de este medicamento.

Ver el prospecto de bevacizumab para las modificaciones de dosis de bevacizumab cuando se administra en combinación con irinotecan/5FU/AF. 43

En combinación con capecitabina en pacientes de 65 años o mayores, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m² dos veces al día según el prospecto de este medicamento. Referirse también a las recomendaciones para modificación de dosis en pautas combinadas proporcionadas en el prospecto de capecitabina.

Duración del tratamiento

El tratamiento con irinotecan debe continuarse mientras exista una progresión objetiva de la enfermedad o haya una toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Monoterapia: En pacientes con un estado general de la OMS ≤ 2 , se debería determinar la dosis inicial de irinotecan en función del nivel plasmático de bilirrubina (hasta 3 veces el límite superior del rango normal (LSN)). En estos pacientes con hiperbilirrubinemia y tiempo de protrombina superior al 50%, se reduce el clearance de irinotecan (ver propiedades farmacológicas) y, por tanto, aumenta el riesgo de toxicidad hematológica. En este grupo de población se deben realizar semanalmente recuentos sanguíneos completos.

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

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

Pacientes con insuficiencia renal


No se recomienda el uso de irinotecan en pacientes con insuficiencia renal, dado que no se han llevado a cabo estudios en este grupo de pacientes (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades farmacológicas).

Ancianos

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

Niños

La seguridad y efectividad de Irinotecan no se ha establecido en niños.



SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610



Método de administración

Irinotecan es citotóxico, se detalla a continuación la información sobre la dilución y especiales precauciones de eliminación y otras manipulaciones.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Se deben utilizar gafas, máscara y guantes.

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

Preparación de la perfusión intravenosa para su administración*Instrucciones para la dilución*

Como todos los fármacos que pueden administrarse mediante inyección, la solución de irinotecan debe realizarse en condiciones asépticas.

La solución concentrada de irinotecan es para infusión intravenosa únicamente y debe diluirse antes de la administración en los diluyentes recomendados: solución de cloruro de sodio al 0,9% para infusión o solución de dextrosa al 5% para infusión.

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

Si se observa cualquier precipitado en los viales o en la solución de perfusión, debe desecharse el producto de acuerdo con los procedimientos habituales para eliminación de agentes citotóxicos.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local para medicamentos citotóxicos.

CONTRAINDICACIONES

- Historial de reacción de hipersensibilidad grave al clorhidrato de irinotecan trihidratado o a alguno de los excipientes del medicamento
- Enfermedad inflamatoria crónica del intestino y/o obstrucción intestinal (ver Advertencias y precauciones).
- Embarazo y lactancia
- Nivel de bilirrubina > 3 veces el límite superior del rango normal (ver Advertencias y precauciones).
- Insuficiencia grave de la médula ósea
- Estado general de la O.M.S. > 2
- Uso concomitante con Hierba de San Juan

Para contraindicaciones adicionales de cetuximab o bevacizumab, ver el prospecto de estos medicamentos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

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

- En pacientes con un factor de riesgo, en especial aquellos con un estado general de la O.M.S.= 2

- En los pocos casos en los que se prevea que los pacientes no van a seguir adecuadamente las recomendaciones para el manejo de acontecimientos adversos (necesidad de tratamiento inmediato antidiarreico prolongado junto con ingestión abundante de líquidos al aparecer la diarrea tardía). Se recomienda un estricto seguimiento hospitalario de dichos pacientes.

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

Diarrea tardía

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hematología

Durante el tratamiento con irinotecan, se recomienda monitorizar semanalmente los recuentos sanguíneos.

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

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

En pacientes con diarrea grave hay mayor riesgo de infecciones y de toxicidad hematológica.

En pacientes con diarrea grave, se debe realizar un recuento completo de las células sanguíneas.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

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

Náuseas y vómitos

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

Síndrome colinérgico agudo

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

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

Trastornos respiratorios

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

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

Extravasación

Aunque irinotecan no se conoce por ser una sustancia vesicante, se debe tener precaución para evitar una extravasación, y la zona de perfusión se debe supervisar en busca de signos de inflamación. Si se diera una extravasación, se recomienda lavar bien la zona y aplicar hielo.

Ancianos

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

Pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica / obstrucción intestinal

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

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios en este grupo de población (ver Posología y Modo de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Trastornos cardíacos

Se han observado episodios de isquemia miocárdica tras la administración de irinotecan principalmente en pacientes con cardiopatía subyacente, otros factores de riesgo de cardiopatías o quimioterapia citotóxica previa (ver Reacciones adversas). En consecuencia, los pacientes con factores de riesgo conocidos deben ser vigilados estrechamente, y se deben tomar medidas para intentar reducir todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Efectos inmunosupresores / Aumento de la susceptibilidad a infecciones

La administración de vacunas de virus vivos o atenuados a pacientes con inmunosupresión por quimioterapia, como irinotecan, puede ocasionar infecciones graves o mortales. Se debe evitar la administración de vacunas de virus vivos a pacientes que estén recibiendo irinotecan. Se

pueden administrar vacunas de virus muertos o inactivados; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede verse reducida.

Otros

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar este medicamento.

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

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

Se deben tomar medidas anticonceptivas (tanto para los hombres como para las mujeres) durante, y al menos hasta tres meses después, de la finalización del tratamiento (ver embarazo y lactancia).

La administración concomitante de irinotecan con inhibidores fuertes (por ejemplo, ketoconazol) o inductores (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, Hierba de San Juan) del CYP3A4, puede alterar el metabolismo de irinotecan, por lo que se debe evitar la administración conjunta (ver Interacción con otros medicamentos y Otras formas de interacción).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

Se deben tomar precauciones en pacientes que están tomando actualmente medicamentos que inhiben (por ejemplo ketoconazol) o inducen (por ejemplo rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) el metabolismo de medicamentos por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de irinotecan con un inhibidor /inductor de esta vía metabólica puede alterar el metabolismo de irinotecan y debe evitarse (ver Advertencias Y Precauciones).

Los preparados de Hierba de San Juan disminuyen los niveles plasmáticos del SN-38. Consecuentemente, los preparados de Hierba de San Juan no deben administrarse con irinotecan (ver Contraindicaciones).

La administración concomitante de 5-fluorouracilo/ácido fólico en régimen combinado no cambia la farmacocinética del irinotecan.

Atazanavir sulfato

La administración concomitante de atazanavir sulfato, un inhibidor de la CYP3A4 y la UGT1A1, puede incrementar la exposición sistémica al SN-38, el metabolito activo de irinotecan. Los médicos deberán tenerlo en cuenta cuando administren estos fármacos de forma simultánea.

Interacciones comunes a todos los citotóxicos

El uso de anticoagulantes es frecuente debido al riesgo de episodios trombóticos en enfermedades tumorales. Si se indican anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, es necesario aumentar la frecuencia de la supervisión del índice internacional normalizado (INR, International Normalised Ratio) debido al estrecho margen terapéutico, la gran variabilidad intrasujeto en la trombogenicidad sanguínea y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia antineoplásica.

Uso concomitante contraindicado

- Vacuna de la fiebre amarilla: existe riesgo de una reacción sistémica fatal a las vacunas.

Uso concomitante no recomendado

- Vacunas de virus atenuados (a excepción de la vacuna para fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica y potencialmente mortal (por ejemplo, infecciones). Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunodeprimidos debido a la enfermedad subyacente. Se debe utilizar una vacuna de virus inactivados cuando exista (poliomielitis).

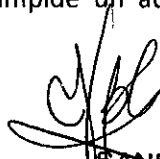
- Fenitoína: riesgo de exacerbación de las convulsiones que resultan de una disminución de la absorción gastrointestinal de fenitoína por una droga citotóxica o riesgo de potenciación de la toxicidad debido al aumento del metabolismo hepático de fenitoína.

Uso concomitante a ser tomado en cuenta

Ciclosporina, tacrolimus: inmunosupresión excesiva con riesgo de proliferación linfocitaria.

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

No se ha demostrado un efecto significativo del bevacizumab en la farmacocinética del irinotecan y su metabolito activo SN-38. Sin embargo, esto no impide un aumento de la toxicidad debido a sus propiedades farmacodinámicas.



SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610

A los pacientes que desarrollen diarrea grave, leucopenia o neutropenia con la combinación de bevacizumab e irinotecan, se les debe modificar la dosis según lo especificado en Posología y Modo de administración.

Embarazo, fertilidad y lactancia

Embarazo

No hay información sobre la utilización de irinotecan en la mujer embarazada.

Irinotecan ha demostrado ser embriotóxico y teratógeno en animales. En consecuencia, y teniendo en cuenta también el mecanismo de acción de irinotecan, Irenax no debe ser administrado durante el embarazo (ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones).

Fertilidad

No hay datos del efecto de irinotecan sobre la fertilidad en humanos. Los efectos adversos de irinotecan sobre la fertilidad de la descendencia han sido documentados en animales.

Mujeres en edad fértil

A las mujeres en edad fértil que sean tratadas con irinotecan se les debe aconsejar evitar el embarazo e informar inmediatamente a su médico en caso de que éste tenga lugar. Tanto las mujeres en edad fértil, como los hombres deberían utilizar métodos anticonceptivos durante y al menos tres meses después de la finalización del tratamiento (ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones).

Lactancia

¹⁴C-irinotecan ha sido detectado en la leche de ratas en periodo de lactancia. Se desconoce si el irinotecan es excretado en la leche humana. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con irinotecan debido al potencial de reacciones adversas en niños lactantes (ver Contraindicaciones y Advertencias).

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes de la posibilidad de mareos o alteraciones visuales dentro de las 24 horas siguientes a la administración de irinotecan, siendo aconsejable no conducir vehículos ni manejar maquinaria si aparecen dichos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas detalladas en esta sección se refieren a irinotecan. No existe evidencia de que el perfil de seguridad de irinotecan esté influenciado por cetuximab o viceversa. En combinación con cetuximab, las reacciones adversas adicionales comunicadas fueron las esperadas con cetuximab (tales como rash acneiforme 88%). Por tanto, ver también el prospecto de cetuximab.

Para obtener información sobre reacciones adversas en tratamiento combinado con bevacizumab, por favor referirse al prospecto de bevacizumab.

Las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecan, además de las observadas en pacientes con capecitabina en monoterapia u

observadas en grupos de mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia incluyen:

Muy frecuentes, reacciones adversas de todos los grados: trombosis/embolia;

Frecuentes, todos los grados: reacción de hipersensibilidad, isquemia cardíaca e infarto de miocardio;

Frecuentes, reacciones de grado 3 y 4: neutropenia febril.

Para más información sobre los efectos adversos de capecitabina, consulte el prospecto del producto.

Las reacciones adversas de grado 3 y 4 notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecan y bevacizumab, además de las observadas en pacientes con capecitabina en monoterapia o en grupos de mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia incluyen:

Frecuentes, de grado 3 y 4: neutropenia, trombosis/embolia, hipertensión, isquemia cardíaca e infarto de miocardio.

Para la información acerca de las reacciones adversas en combinación con capecitabina y bevacizumab, ver el prospecto de estos medicamentos.

Las siguientes reacciones adversas consideradas posibles o probablemente relacionadas con la administración de irinotecan han sido analizadas en una población de 765 pacientes a la dosis recomendada de 350 mg/m² en monoterapia, y en 145 pacientes tratados con irinotecan en terapias combinadas con 5FU/AF en pauta de administración cada 2 semanas a la dosis recomendada de 180 mg/m²:

Estimación de frecuencia: Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $<1/100$); Raro ($\geq 1/10000$ a $<1/1000$); Muy raro ($<1/10000$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales

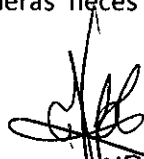
Diarrea tardía

La diarrea (sobrevvenida más de 24 horas después de la administración) constituye una toxicidad limitante para la dosis de irinotecan concentrado para solución para perfusión.

En monoterapia:

Muy frecuente: La diarrea grave apareció en el 20% de los pacientes que siguieron las recomendaciones del manejo de la diarrea. En el 14 % de los ciclos evaluables se produjo diarrea grave. La mediana del tiempo de aparición de las primeras heces líquidas tras la perfusión de irinotecan fue de 5 días.

En terapia combinada:



SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19810

Muy frecuente: la diarrea grave apareció en el 13,1% de los pacientes que siguieron las recomendaciones del manejo de la diarrea. En el 3,9% de los ciclos de tratamiento evaluables se produjo diarrea grave.

Poco frecuente: Se han notificado casos de colitis pseudo-membranosa, uno de los cuales se documentó bacteriológicamente (*Clostridium difficile*).

Náuseas y vómitos

En monoterapia:

Muy frecuente: las náuseas y vómitos fueron graves en aproximadamente el 10% de pacientes tratados con antieméticos.

En terapia combinada:

Frecuente: se observó una menor incidencia de náuseas y vómitos graves (2,1% y 2,8% de los pacientes respectivamente).

Deshidratación

Frecuente: episodios de deshidratación asociados a diarrea y/o vómitos.

Poco frecuente: se han observado casos de insuficiencia renal, hipotensión o fallo cardiaco o vascular en pacientes deshidratados en asociación con diarreas y/o vómitos.

Otros trastornos gastrointestinales

Frecuente: se ha observado estreñimiento relacionado con irinotecan y/o el uso de loperamida:

- en monoterapia: en menos del 10% de los pacientes
- en terapia combinada: 3,4 % de los pacientes.

Poco frecuente: obstrucción intestinal, íleo o hemorragia gastrointestinal.

Raros: colitis, incluyendo apendicitis, colitis ulcerativa e isquémica y perforación intestinal.

Otros efectos leves incluyen anorexia, dolor abdominal y mucositis.

Algunos casos de pancreatitis sintomática o asintomática se han asociado al tratamiento con irinotecan.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

La neutropenia es un efecto tóxico limitante de la dosis.

La neutropenia fue reversible y no acumulativa; la mediana de aparición del nadir fue de 8 días tanto en monoterapia como en terapia combinada.

En monoterapia:

Muy frecuente: se observó neutropenia en el 78,7 % de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos $< 500 /\text{mm}^3$) en el 22,6% de los pacientes. En el 18% de los ciclos de tratamiento evaluables, se detectó un recuento de neutrófilos inferior a $1.000 /\text{mm}^3$ incluyendo un 7,6% con un recuento de neutrófilos $< 500 /\text{mm}^3$. La recuperación total se alcanzó usualmente en 22 días.

Ocurrieron episodios infecciosos en aproximadamente el 10,3% de los pacientes y el 2,5% de los ciclos. Se ha observado anemia aproximadamente en el 58,7% de los pacientes (8% con hemoglobina $< 80 \text{ g/l}$ y 0,9% con hemoglobina $< 65 \text{ g/l}$).

Frecuente: Se notificó fiebre con neutropenia grave en el 6,2% de los pacientes y en el 1,7% de los ciclos de tratamiento.

Los episodios infecciosos se asociaron con neutropenia grave en aproximadamente el 5,3 % de los pacientes y en el 1,1 % de los ciclos de tratamiento, desencadenándose la muerte en 2 casos.

Se observó trombocitopenia (≤ 100.000 células/mm³) en 7,4% de los pacientes y en 1,8% de los ciclos de tratamiento incluyendo recuentos de plaquetas ≤ 50.000 /mm³ en el 0,9% de los pacientes y en el 0,2% de los ciclos de tratamiento. Casi todos los pacientes mostraron una recuperación en 22 días.

En terapia combinada:

Muy frecuente: Se observó neutropenia en el 82,5% de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos < 500 /mm³) en el 9,8% de los pacientes. De los ciclos de tratamiento evaluables, el 67,3% tuvieron un recuento de neutrófilos inferior a 1.000 /mm³ incluyendo un 2,7% con un recuento de neutrófilos < 500 /mm³. La recuperación total se alcanzó en 7-8 días.

Se comunicaron casos de anemia en el 97,2% de los pacientes (2,1% con hemoglobina < 80 g/l).

Se ha observado trombocitopenia (≤ 100.000 /mm³) en el 32,6% de los pacientes y un 21,8% de los ciclos de tratamiento. No se registró trombocitopenia grave (< 50.000 /mm³).

Frecuente: Se notificaron casos de fiebre con neutropenia grave en un 3,4% de los pacientes y en un 0,9% de los ciclos de tratamiento. Ocurrieron episodios infecciosos en aproximadamente el 2% de los pacientes (0,5 % de los ciclos de tratamiento) y estuvieron asociados con neutropenia grave en aproximadamente el 2,1% de los pacientes (0,5% de los ciclos de tratamiento) desencadenándose la muerte en 1 caso.

Muy raro: Se ha informado en la experiencia postcomercialización de un caso de trombocitopenia periférica asociada con formación de anticuerpos antiplaquetarios.

Infecciones e infestaciones

Poco frecuente: En pacientes con sepsis, se han observado raramente casos de insuficiencia renal, hipotensión o fallo cardiovascular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuente: Apareció fiebre en ausencia de infección sin neutropenia grave concomitante en el 12% de los pacientes tratados con monoterapia y en el 6,2% de los pacientes tratados en terapia combinada.

Frecuente: La astenia fue grave en menos del 10% de los pacientes tratados con monoterapia y en 6,2% de los pacientes tratados con terapia combinada. No se ha establecido claramente la relación causal con irinotecan.

Apareció fiebre en ausencia de infección sin neutropenia grave concomitante en el 6,2% de los pacientes tratados en terapia combinada.

Poco frecuente: se han registrado reacciones cutáneas leves en el lugar de la perfusión.

Síndrome colinérgico agudo

Frecuente: Se ha observado síndrome colinérgico agudo, grave y transitorio en el 9% de los pacientes tratados con monoterapia y en el 1,4 % de los pacientes tratados con terapia

combinada. Los síntomas principales se describieron como 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, en las 24 horas siguientes a la perfusión de irinotecan. Estos síntomas desaparecen después de la administración de atropina (ver Advertencias y Precauciones).

Trastornos cardíacos

Raro: hipertensión durante la perfusión o después de ésta.

Trastornos respiratorios

Poco frecuente: enfermedad pulmonar intersticial, la cual aparece como infiltrados pulmonares.

Se han observado efectos tempranos tales como disnea (ver Advertencias y Precauciones).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuente: alopecia reversible.

Poco frecuente: reacciones cutáneas leves.

Trastornos del sistema inmunitario

Poco frecuente: reacciones alérgicas leves.

Raro: reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raro: Al inicio del tratamiento, se han descrito efectos como contracción muscular, calambres y parestesia.

Exploraciones complementarias

Muy frecuente: En terapia combinada, los niveles séricos transitorios (grados 1 y 2) de SGPT, SGOT, fosfatasa alcalina o bilirrubina se observaron, respectivamente, en el 15%, 11%, 11% y 10% de los pacientes, en ausencia de metástasis hepática progresiva.

Frecuente: En la terapia de combinación, se detectaron aumentos transitorios de la bilirrubina sérica de grado 3 en el 1% de los pacientes.

En monoterapia, se han observado incrementos transitorios, de leves a moderados, en los niveles séricos de transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubina en un 9,2%, 8,1% y 1,8% respectivamente, de los pacientes tratados, en ausencia de metástasis hepáticas progresivas.

Se han detectado aumentos transitorios, de leves a moderados, en los niveles séricos de creatinina en el 7,3% de los pacientes.

Raro: hipocalemia e hiponatremia los cuáles se asocian principalmente a las diarreas y a los vómitos.

Muy raro: aumento de amilasa y/o lipasa.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raro: trastornos transitorios del habla.

SOBREDOSIFICACIÓN

Existen informes de sobredosificación, a dosis de hasta aproximadamente dos veces superior a la dosis terapéutica recomendada, que pueden ser fatales. Las reacciones adversas más significativas fueron la neutropenia grave y la diarrea grave. No existe antídoto conocido para irinotecan. Debe iniciarse un tratamiento de soporte para prevenir la deshidratación producida por la diarrea y 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: (011) 4962-6666/2247

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

PRESENTACIONES

Irenax 40 mg/2 ml: Envases conteniendo 1, 5 y 10 frascos ampolla.

Irenax 100 mg/5 ml: Envases conteniendo 1, 5 y 10 frascos ampolla.

Irenax 150 mg/7,5 ml: Envases conteniendo 1, 5 y 10 frascos ampolla.

Irenax 300 mg/15 ml: Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Irenax 500 mg/25 ml: Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30° C. No congelar.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato después de la dilución. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no superarán las 24 horas a una temperatura de entre 2°C a 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.851

Directora técnica: Vanina L. Barroca Gil – Farmacéutica.

Elaborado en:

Ewebe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

Mondseestrasse 11, Unterach am Attersee, Austria.


Importado por:

Sandoz S.A.

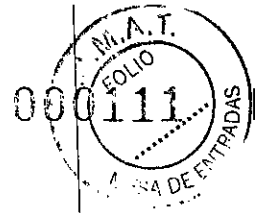
Domingo de Acassuso 3780

Olivos (B1636ETT)

Buenos Aires, Argentina



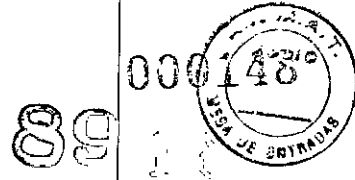
SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610



Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:
0800-555-2246 (OPCION 2)

Última revisión: 06/2015 (CDS 03/2013). Aprobado por Disposición N° _____

SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

IRENAX®

Irinotecan

40 mg/2 ml - 100 mg/5 ml - 150 mg/7,5 ml - 300 mg/15 ml - 500 mg/25 ml

Solución inyectable

Industria Austríaca

Venta receta archivada

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

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

Contenido del prospecto:

1. Qué es Irenax y para qué se utiliza
2. Antes de usar Irenax
3. Uso apropiado de Irenax
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Irenax
6. Información adicional

1. QUÉ ES IRENAX Y PARA QUE SE UTILIZA

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

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

Su médico puede utilizar Irenax en combinación con 5-fluorouracilo / ácido fólico y bevacizumab para el tratamiento de cáncer del intestino grueso (colon o recto).

Irenax en combinación con capecitabina, con o sin bevacizumab se utiliza para el tratamiento de cáncer de colon y recto.

Irenax en combinación con cetuximab se utiliza para el tratamiento de cáncer colorrectal del tipo salvaje KRAS, que expresa el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés)

2. ANTES DE USAR IRENAX

1/10

SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610



Irenax no debe ser administrado

- Si es alérgico (hipersensible) al clorhidrato de irinotecan o a cualquiera de los demás componentes de Irenax
- Si padece una enfermedad del intestino o tiene antecedentes de obstrucción intestinal (bloqueo intestinal)
- Si está usted embarazada o dando el pecho, o si piensa que puede estar embarazada
- Si tiene enfermedad hepática grave, con altos niveles de bilirrubina en sangre (más de 3 veces el límite superior normal)
- Si la función de su médula ósea es muy pobre
- Si su estado de salud general es deficiente
- Si está usted utilizando el remedio natural Hierba de San Juan (ver "Uso de otros medicamentos")

Lea los prospectos de cetuximab o bevacizumab, a fin de saber en qué casos no puede utilizar estos medicamentos.

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

Tenga especial cuidado con Irenax

Antes de iniciar el tratamiento con Irenax comuníquelo a su médico si alguna de las siguientes situaciones le aplica:

- Si tiene problemas hepáticos o ictericia (coloración amarillenta de la piel y mucosas), consulte a su médico. Deberá estar cuidadosamente controlado antes y después del tratamiento. En el caso que tenga un nivel extremadamente alto de bilirrubina en sangre, es posible que no pueda ser tratado con irinotecan. Su médico comprobará esta circunstancia.
- Este medicamento es solo para adultos. Consulte a su médico si este medicamento se ha prescrito a un niño.
- Debido a que es más probable que el organismo de las personas de edad avanzada actúe de una forma más deficiente que el de las personas más jóvenes, en especial el hígado, el médico que le ha recetado este medicamento deberá fijar con más precaución la dosificación que le corresponde.
- Consulte a su médico si tiene problemas renales. En estos casos, no se recomienda el uso de irinotecan, ya que no se dispone de experiencia sobre su utilización con personas con problemas renales.
- Si tiene relaciones sexuales durante el tratamiento, o en los tres meses siguientes al mismo, deberá tomar medidas anticonceptivas. Esto es aplicable a todos los pacientes, tanto hombres como mujeres.
- Si alguna vez recibió terapia con radiación.
- Si ha experimentado diarrea severa o fiebre luego de haber sido tratado con Irenax previamente.

SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610



89 18



- Si tiene problemas cardiacos: si fuma, tiene presión arterial alta o niveles de colesterol altos estos factores pueden incrementar el riesgo de problemas cardiacos durante el tratamiento con Irenax.
- Si debe vacunarse en el corto plazo.
- Si está tomando otros medicamentos (ver "Uso de otros medicamentos").
- Si tiene asma.

Como todos los quimioterápicos, el uso de irinotecan está asociado a varios efectos adversos que pueden ser graves. A fin de disminuir el riesgo de complicaciones, estos efectos adversos necesitan un cuidado especial. Entre ellos podemos mencionar (ver "Posibles efectos adversos"):

- La diarrea tardía, más de 24 hs después de recibir la medicación.
- Problemas en la sangre, asociada o no a fiebre,
- Náuseas y vómitos,
- Un estado denominado "Síndrome colinérgico",
- Trastornos respiratorios, entre otros.

Necesitará ser tratado por un equipo de especialistas con experiencia en el uso de este tipo de tratamientos que está utilizando de forma temporal y en el manejo de sus efectos adversos. Sin embargo, es importante que lea, "Posibles efectos adversos" y siga cuidadosamente las instrucciones en el caso que aparezca alguno de los síntomas descritos.

Uso de otros medicamentos

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

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

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

3/10

SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610

2



89 1 8



medicamentos que ya está tomando, a fin de conocer el nombre del principio activo o el grupo terapéutico del medicamento en cuestión.

Embarazo y lactancia

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

Embarazo

No debe utilizar Irenax durante el embarazo ya que puede dañar a su bebé.

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

Durante este período tanto hombres como mujeres deben tomar medidas anticonceptivas.

Lactancia

Durante el tratamiento con Irenax se debe dejar de dar el pecho.

Conducción y uso de máquinas

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

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

Información importante sobre algunos de los componentes de Irenax

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

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

3. USO APROPIADO DE IRENAX

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

Dosis:

Tratamiento únicamente con Irenax:

La dosis recomendada es de 350 mg/m² cada 3 semanas administrados en perfusión intravenosa, durante un periodo de 30 a 90 minutos cada tres semanas.

Tratamiento con Irenax en combinación con 5-fluorouracilo y ácido fólico:

La dosis recomendada es de 180 mg/m² en perfusión intravenosa cada dos semanas durante un periodo de 30 a 90 minutos, seguido de ácido fólico y 5- fluorouracilo mediante una perfusión.

4/10

SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610



89 18



En el caso de que se le administre Irenax, conjuntamente con cetuximab o bevacizumab, lea el prospecto de los mismos en cuanto a la dosificación.

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

Modo de administración de la perfusión:

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

Duración del tratamiento:

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

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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Efectos adversos graves

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

Diarrea

Hay dos tipos de diarrea, que pueden distinguirse por el momento en que ésta inicia. La "diarrea temprana" inicia antes de las 24 horas después de la perfusión y la "diarrea tardía" inicia pasadas 24 horas después de la perfusión. En el caso de que tenga algún tipo de diarrea, es importante que siga cuidadosamente estas instrucciones.

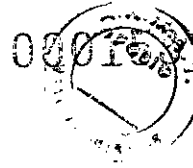
- Si la diarrea empieza antes de las 24 horas posteriores a la perfusión ("diarrea temprana") debe contactar inmediatamente con su médico o enfermero/a el cual le proporcionará un tratamiento adecuado.

No utilice ningún tratamiento que su médico le haya recetado para la "diarrea tardía".

Esta "diarrea temprana" afecta a menos de 1 de cada 10 pacientes. Puede sentir otros síntomas como:

- sudoración, escalofríos,
- espasmos en el estómago
- moqueo de la nariz


SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610



89 18



- ojos llorosos, inflamados o rojizos
- trastornos de la visión, contracción de las pupilas,
- mareos,
- disminución de la presión sanguínea, ensanchamiento de los vasos sanguíneos,
- sensación de malestar,
- salivación excesiva.

Este cuadro se denomina "Síndrome colinérgico" y desaparecen tras la administración de atropina. Consulte a su médico o enfermero/a en cuanto a todos sus síntomas.

- Si la diarrea empieza pasadas 24 horas después de la perfusión ("diarrea tardía"). Tan pronto como tenga su primera deposición líquida, haga lo siguiente sin retraso:

1. Empiece **inmediatamente** el tratamiento para la diarrea prescrito por el médico que le está tratando con Irenax.
3. Beba grandes volúmenes de agua y/o bebidas que contengan sales (agua de soda, bebidas carbonatadas o sopas).
4. Consulte tan pronto como sea posible con el médico que le está tratando con Irenax respecto a la diarrea. Si él o ella no están disponibles, consulte con el equipo del departamento en el cual le están administrando este medicamento.

La "diarrea tardía" afecta a más de 1 de cada 10 pacientes.

Debe consultar a su médico si:

- Tiene náuseas y vómitos así como diarrea
- Tiene fiebre así como diarrea
- Sigue teniendo diarrea 48 horas después del inicio del tratamiento de la misma


No tome ningún tratamiento para la diarrea distinto del que le haya recetado su médico o enfermero/a y los fluidos descritos anteriormente.

Disminución de las células blancas sanguíneas (neutropenia)

La neutropenia es una reducción en el número de ciertas células blancas sanguíneas que juegan un importante papel en combatir las infecciones. La neutropenia y las infecciones afectan a más de 1 de cada 10 pacientes en tratamiento con Irenax. Por este motivo, el médico que le está tratando deberá controlar de forma regular durante el tratamiento con Irenax el número de células en su sangre. El médico que le prescribe Irinotecan debe conocer el resultado de estos ensayos.

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

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


SANDOZ S.A.
 Farm. Vanina L. Barroca Gil
 Directora Técnica-Apoderada
 MN 14854 - MP 19610



89

000



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

Náuseas y vómitos

Antes de cada tratamiento con Irenax debería tomar un medicamento para los vómitos. Las náuseas y vómitos (sensación y estado de malestar) afectan a más de 1 de cada 10 pacientes. Contacte a su médico inmediatamente si tiene náuseas y/o vómitos.

Síndrome colinérgico

Ver efectos adversos graves. Diarrea.

Dificultades en la respiración

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

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

Otros efectos adversos

Todos los medicamentos pueden causar reacciones alérgicas. Si experimenta alguno de los siguientes síntomas comuníquese **inmediatamente** con un médico o enfermero/a:

- Sibilancias (silbidos al respirar)
- Dificultad para respirar
- Inflamación
- Erupción o picazón (que afecta a todo el cuerpo)
- Deshidratación
- Problemas renales
- Presión arterial baja
- Problemas cardíacos
- Bloqueo o perforación en el intestino (dolor intestinal agudo)
- Sangrado intestinal (por boca o heces)
- Inflamación del intestino
- Inflamación del páncreas
- Dolor de estómago severo
- Deposiciones de color negro o con sangre
- Vómitos con sangre
- Cambio en los resultados de exámenes de laboratorio

Si recibe Irenax en combinación con otros medicamentos, alguno de estos efectos adversos puede también estar relacionado a esta combinación, por lo que es necesario que lea atentamente los prospectos de estos medicamentos:

- Irenax en combinación con cetuximab: erupción acneiforme.

7/10

SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610



- Irenax en combinación con capecitabina: coágulos sanguíneos (muy frecuentes), reacciones alérgicas (frecuentes), paro cardíaco y fiebre en pacientes con un recuento bajo de linfocitos.
- Irenax en combinación con capecitabina y bevacizumab: recuento bajo de linfocitos, coágulos sanguíneos, presión arterial alta, paro cardíaco.

Otros posibles efectos adversos

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

- Pérdida de cabello
- Fatiga
- Pérdidas de apetito
- Reacciones alérgicas leves en la piel
- Dolores estomacales leves
- Espasmos y calambres musculares
- Sensación de cosquilleo y pinchazos
- Constipación
- Inflamación en el sitio de inyección
- Úlceras en la boca
- Desórdenes del habla temporales
- Presión arterial alta

5. CONSERVACIÓN DE IRENAX

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30° C. No congelar.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato después de la dilución. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no superarán las 24 horas a una temperatura de entre 2°C a 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Fórmula

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Irenax de 40 mg/2 ml contiene:

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado.....40,0 mg


(Correspondiente a 34,6 mg de Irinotecan)

Excipientes: D-Sorbitol: 90,0 mg; Ácido láctico 90%: 2,0 mg; Solución de hidróxido de sodio: c.s.p. pH 3,5; Agua para inyectables: c.s.p. 2,0 ml

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Irenax de 100 mg/5 ml contiene:

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado.....100,0 mg

(Correspondiente a 86,5 mg de Irinotecan)


SANDOZ S.A.
 Farm. Vanina L. Barroca Gil
 Directora Técnica-Apoderada
 MN 14854 - MP 19610

89 18



Excipientes: D-Sorbitol: 225,0 mg; Ácido láctico 90%: 5,0 mg; Solución de hidróxido de sodio: c.s.p. pH 3,5; Agua para inyectables: c.s.p. 5,0 ml

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Irenax de 150 mg/7,5 ml contiene:

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado.....150,0 mg
(Correspondiente a 129,75 mg de Irinotecan)

Excipientes: D-Sorbitol: 337,5 mg; Ácido láctico 90%: 7,5 mg; Solución de hidróxido de sodio: c.s.p. pH 3,5; Agua para inyectables: c.s.p. 7,5 ml

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Irenax de 300 mg/15 ml contiene:

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado.....300,0 mg
(Correspondiente a 259,5 mg de Irinotecan)

Excipientes: D-Sorbitol: 675,0 mg; Ácido láctico 90%: 15,0 mg; Solución de hidróxido de sodio: c.s.p. pH 3,5; Agua para inyectables: c.s.p. 15,0 ml

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Irenax de 500 mg/25 ml contiene:

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado.....500,0 mg
(Correspondiente a 432,5 mg de Irinotecan)

Excipientes: D-Sorbitol: 1,125 g; Ácido láctico 90%: 25,0 mg; Solución de hidróxido de sodio: c.s.p. pH 3,5; Agua para inyectables: c.s.p. 25,0 ml

Presentaciones

Irenax 40 mg/2 ml: Envases conteniendo 1, 5 y 10 frascos ampolla.

Irenax 100 mg/5 ml: Envases conteniendo 1, 5 y 10 frascos ampolla.

Irenax 150 mg/7,5 ml: Envases conteniendo 1, 5 y 10 frascos ampolla.

Irenax 300 mg/15 ml: Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Irenax 500 mg/25 ml: Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.851

Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil - Farmacéutica

Elaborado en:

Ewebe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

Mondseestrasse 11, Unterach am Attersee, Austria.

Importado por:

Sandoz S.A.

Domingo de Acassuso 3780

9/10

SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610



Olivos (B1636ETT)
Buenos Aires, Argentina

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz: 0800-555-2246 (OPCION 2)

Última revisión: 06/2015 (CDS 03/2013). Aprobado por Disposición N° _____

SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610

39 18

