



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5324

BUENOS AIRES, 07 SEP 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002099-12-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones SANDOZ S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

5

Handwritten signature and initials



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5324

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N°

5324

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial IRINOTECAN SANDOZ y nombre/s genérico/s IRINOTECAN, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por SANDOZ S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

8,



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5324

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-002099-12-2

DISPOSICIÓN N°:

5324

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



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

5324

Nombre comercial: IRINOTECAN SANDOZ.

Nombre/s genérico/s: IRINOTECAN.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: EWEBE PHARMA
GES.M.B.H. NFG.KG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MONDSEESTRASSE 11,
UNTERACH AM ATTERSEE, AUSTRIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CRAMER 4130,
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: IRINOTECAN SANDOZ.

Clasificación ATC: L01XX19.

[Handwritten signature and checkmark]



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

5324

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO EN CONJUNCION CON 5-FLUOROURACILO (5FU) Y ACIDO FOLINICO. TAMBIEN ESTA INDICADO PARA PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO CUYA ENFERMADAD HAYA RECURRIDO O PROGRESADO DESPUES DEL TRATAMIENTO INICIAL A BASE DE 5- FLUOROURACILO. EN COMBINACION CON CETUXIMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO DEL TIPO SALVAJE KRAS, QUE EXPRESA EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (EGFR POR SUS SIGLAS EN INGLES) EN PACIENTES QUE NO HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO PARA LA ENFERMEDAD METASTASICA O EN QUIENES UNA TERAPIA CITOTOXICA QUE INCLUYA IRINOTECAN HA FRACASADO. EN COMBINACION CON 5 -FU, ACIDO FOLINICO (AF) Y BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DEL COLON O RECTO. EN COMBINACION CON CAPECITABINA CON O SIN BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO COLORRECTAL.

Concentración/es: 40 mg de IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 40 mg.

CA



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

5324

Excipientes: SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=3.5, D-SORBITOL 90.0 mg, ACIDO LACTICO 90% 2.0 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 2 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA AMBAR DE VIDRIO TIPO I CON TAPON GRIS DE CAUCHO BROMOBUTILICO RECUBIERTO POR FLUOROPOLIMERO Y FIJADO CON CAPSULA DE ALUMINIO CON TAPA A PRESION TIPO FLIP-OFF.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): AUSTRIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: EWEBE PHARMA GES.M.B.H. NFG.KG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MONDSEESTRASSE 11, UNTERACH AM ATTERSEE, AUSTRIA.

0

M
S



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

5324

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CRAMER 4130,
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: IRINOTECAN SANDOZ.

Clasificación ATC: L01XX19.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO EN CONJUNCION CON 5-FLUOROURACILO (5FU) Y ACIDO FOLINICO. TAMBIEN ESTA INDICADO PARA PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO CUYA ENFERMADAD HAYA RECURRIDO O PROGRESADO DESPUES DEL TRATAMIENTO INICIAL A BASE DE 5- FLUOROURACILO. EN COMBINACION CON CETUXIMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO DEL TIPO SALVAJE KRAS, QUE EXPRESA EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (EGFR POR SUS SIGLAS EN INGLES) EN PACIENTES QUE NO HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO PARA LA ENFERMEDAD METASTASICA O EN QUIENES UNA TERAPIA CITOTOXICA QUE INCLUYA IRINOTECAN HA FRACASADO. EN COMBINACION CON 5 -FU, ACIDO FOLINICO (AF) Y BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DEL COLON O RECTO. EN COMBINACION CON

8



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

5324

CAPECITABINA CON O SIN BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO COLORRECTAL.

Concentración/es: 100 mg de IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 100 mg.

Excipientes: SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO 3.5 C.S.P. pH=3.5, D-SORBITOL 225.0 mg, ACIDO LACTICO 90% 5.0 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 5.0 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA AMBAR DE VIDRIO TIPO I CON TAPON GRIS DE CAUCHO BROMOBUTILICO RECUBIERTO POR FLUOROPOLIMERO Y FIJADO CON CAPSULA DE ALUMINIO CON TAPA A PRESION TIPO FLIP-OFF.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

5324

País de procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): AUSTRIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: EWEBE PHARMA GES.M.B.H. NFG.KG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MONDSEESTRASSE 11, UNTERACH AM ATTERSEE, AUSTRIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CRAMER 4130, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: IRINOTECAN SANDOZ.

Clasificación ATC: L01XX19.

5

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO EN CONJUNCION CON 5-FLUOROURACILO (5FU) Y ACIDO FOLINICO. TAMBIEN ESTA INDICADO PARA PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO CUYA ENFERMADAD HAYA RECURRIDO O PROGRESADO DESPUES DEL TRATAMIENTO INICIAL A BASE DE 5- FLUOROURACILO. EN COMBINACION CON CETUXIMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO DEL TIPO SALVAJE KRAS, QUE EXPRESA EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (EGFR

Handwritten signature



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

5324

POR SUS SIGLAS EN INGLES) EN PACIENTES QUE NO HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO PARA LA ENFERMEDAD METASTASICA O EN QUIENES UNA TERAPIA CITOTOXICA QUE INCLUYA IRINOTECAN HA FRACASADO. EN COMBINACION CON 5 -FU, ACIDO FOLINICO (AF) Y BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DEL COLON O RECTO. EN COMBINACION CON CAPECITABINA CON O SIN BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO COLORRECTAL.

Concentración/es: 150 mg de IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 150 mg.

Excipientes: SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=3.5, D-SORBITOL 337.5 mg, ACIDO LACTICO 90% 7.5 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 7.5 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA AMBAR DE VIDRIO TIPO I CON TAPON GRIS DE CAUCHO BROMOBUTILICO RECUBIERTO POR FLUOROPOLIMERO Y FIJADO CON CAPSULA DE ALUMINIO CON TAPA A PRESION TIPO FLIP-OFF.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLAS.

Handwritten signature



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

5324

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 5 Y 10 FRASCO
AMPOLLAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
AUSTRIA.

País de procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o.
Dec. 177/93): AUSTRIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: EWEBE PHARMA
GES.M.B.H. NFG.KG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MONDSEESTRASSE 11,
UNTERACH AM ATTERSEE, AUSTRIA.

8 Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CRAMER 4130,
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: IRINOTECAN SANDOZ.

Clasificación ATC: L01XX19.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN
PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

5324

RECTO EN CONJUNCION CON 5-FLUOROURACILO (5FU) Y ACIDO FOLINICO. TAMBIEN ESTA INDICADO PARA PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO CUYA ENFERMADAD HAYA RECURRIDO O PROGRESADO DESPUES DEL TRATAMIENTO INICIAL A BASE DE 5- FLUOROURACILO. EN COMBINACION CON CETUXIMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO DEL TIPO SALVAJE KRAS, QUE EXPRESA EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (EGFR POR SUS SIGLAS EN INGLES) EN PACIENTES QUE NO HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO PARA LA ENFERMEDAD METASTASICA O EN QUIENES UNA TERAPIA CITOTOXICA QUE INCLUYA IRINOTECAN HA FRACASADO. EN COMBINACION CON 5 -FU, ACIDO FOLINICO (AF) Y BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DEL COLON O RECTO. EN COMBINACION CON CAPECITABINA CON O SIN BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO COLORRECTAL.

Concentración/es: 300 mg de IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 300 mg.

5,



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

5324

Excipientes: SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO CSP pH=3.5, D-SORBITOL 675.0 mg, ACIDO LACTICO 90% 15.0 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 15.0 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA AMBAR DE VIDRIO TIPO I CON TAPON GRIS DE CAUCHO BROMOBUTILICO RECUBIERTO POR FLUOROPOLIMERO Y FIJADO CON CAPSULA DE ALUMINIO CON TAPA A PRESION TIPO FLIP-OFF.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: AUSTRIA.

País de procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): AUSTRIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: EWEBE PHARMA GES.M.B.H. NFG.KG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MONDSEESTRASSE 11, UNTERACH AM ATTERSEE, AUSTRIA.

S.

M
K



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

5324

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CRAMER 4130,
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: IRINOTECAN SANDOZ.

Clasificación ATC: L01XX19.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO EN CONJUNCION CON 5-FLUOROURACILO (5FU) Y ACIDO FOLINICO. TAMBIEN ESTA INDICADO PARA PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO CUYA ENFERMADAD HAYA RECURRIDO O PROGRESADO DESPUES DEL TRATAMIENTO INICIAL A BASE DE 5- FLUOROURACILO. EN COMBINACION CON CETUXIMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO DEL TIPO SALVAJE KRAS, QUE EXPRESA EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (EGFR POR SUS SIGLAS EN INGLES) EN PACIENTES QUE NO HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO PARA LA ENFERMEDAD METASTASICA O EN QUIENES UNA TERAPIA CITOTOXICA QUE INCLUYA IRINOTECAN HA FRACASADO. EN COMBINACION CON 5 -FU, ACIDO FOLINICO (AF) Y BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DEL COLON O RECTO. EN COMBINACION CON

03

2
H



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

5324

CAPECITABINA CON O SIN BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO COLORRECTAL.

Concentración/es: 500 mg de IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 500 mg.

Excipientes: SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=3.5, D-SORBITOL 1.125 mg, ACIDO LACTICO 90% 25.0 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 25.0 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA AMBAR DE VIDRIO TIPO I CON TAPON GRIS DE CAUCHO BROMOBUTILICO RECUBIERTO POR FLUOROPOLIMERO Y FIJADO CON CAPSULA DE ALUMINIO CON TAPA A PRESION TIPO FLIP-OFF.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: AUSTRIA.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

País de procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): AUSTRIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: EWEBE PHARMA
GES.M.B.H. NFG.KG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MONDSEESTRASSE 11,
UNTERACH AM ATTERSEE, AUSTRIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CRAMER 4130,
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°:

5324

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



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 5324

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

5327 142

PROYECTO DE RÓTULOS

IRINOTECAN SANDOZ
IRINOTECAN 40 mg/ 2 mL

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria Austríaca

Fórmula

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Irinotecan Sandoz 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

Según prescripción médica

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Contenido: Envases con 1 frasco ampolla

Lote nro.

Fecha de vencimiento

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Elaborado por:

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

Importado y acondicionado por:

Sandoz S.A.
Crámer 4130 - C1429AJZ, Buenos Aires, Argentina.
Tel.: 4704-2401

Directora Técnica:

Vanina Barroca Gil - Farmacéutica.

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


SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Médica 18.828

5324



IRINOTECAN SANDOZ

IRINOTECAN 100 mg/ 5 mL

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria Austríaca

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

Según prescripción médica

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

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

Contenido: Envases con 1 frasco ampolla

Lote nro.

Fecha de vencimiento

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Elaborado por:

Ewebe Pharma Ges.m.b.H. Mfg. KG
Mondseestrasse 11, Unterach am Attersee, Austria.

Importado y acondicionado por:

Sandoz S.A.
Crámer 4130 – C1429AJZ, Buenos Aires, Argentina.
Tel.: 4704-2401

Directora Técnica:

Vanina Barroca Gil – Farmacéutica.

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


SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matricula 15.926

5324



IRINOTECAN SANDOZ

IRINOTECAN 150 mg/ 7,5 mL

Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Austríaca

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

Según prescripción médica

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Contenido: Envases con 1 frasco ampolla

Lote nro.

Fecha de vencimiento

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Elaborado por:

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

Importado y acondicionado por:

Sandoz S.A.
Crámer 4130 – C1429AJZ, Buenos Aires, Argentina.
Tel.: 4704-2401

Directora Técnica:

Vanina Barroca Gil – Farmacéutica.

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


SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.828

5324



IRINOTECAN SANDOZ
IRINOTECAN 300 mg/ 15 mL

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria Austríaca

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

Según prescripción médica

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Contenido: Envases con 1 frasco ampolla

Lote nro.

Fecha de vencimiento

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Elaborado por:

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

Importado y acondicionado por:

Sandoz S.A.
Crámer 4130 - C1429AJZ, Buenos Aires, Argentina.
Tel.: 4704-2401

Directora Técnica:

Vanina Barroca Gil - Farmacéutica.



SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 14.928

5324



IRINOTECAN SANDOZ

IRINOTECAN 500 mg/ 25 mL

Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria Austríaca

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

Según prescripción médica

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

Especialidad médica autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Contenido: Envases con 1 frasco ampolla

Lote nro.

Fecha de vencimiento

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Elaborado por:

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

Importado y acondicionado por:

Sandoz S.A.
Crámer 4130 - C1429AJZ, Buenos Aires, Argentina.
Tel.: 4704-2401

Directora Técnica:

Vanina Barroca Gil - Farmacéutica.



SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.928

5324

147

PROYECTO DE PROSPECTO

IRINOTECAN SANDOZ

IRINOTECAN 40 mg/2 mL; 100 mg/5 mL; 150 mg/7,5 mL; 300 mg/15 mL; 500 mg/25 mL

Solución Inyectable

Venta receta archivada

Industria Austríaca

Fórmula

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Irinotecan Sandoz 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 Irinotecan Sandoz 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 Irinotecan Sandoz 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 Irinotecan Sandoz 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 Irinotecan Sandoz 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. Código ATC: L01XX19

Indicaciones

Irinotecan Sandoz 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).

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shirome
Co-Director Técnico
Matrícula N. 926

5324



Irinotecan Sandoz 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.

Irinotecan Sandoz 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.

Irinotecan Sandoz 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.

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

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

El irinotecan es un derivado semi-sintético de la camptotecina. Es un agente antineoplásico que actúa como inhibidor específico de la topoisomerasa I. Es metabolizado por la carboxilesterasa en la mayoría de los tejidos a SN-38, este metabolito es unas mil veces más potente que el irinotecan como inhibidor de la topoisomerasa I purificada a partir de líneas celulares tumorales de humanos y roedores. El mecanismo de acción está mediado por una disminución en las fuerzas de torsión en el ADN induciendo rupturas en los filamentos simples en el momento de la replicación y transcripción. La citotoxicidad del irinotecan se debe al daño causado durante la síntesis, en el doble filamento del ADN, cuando las enzimas de copiado interactúan con el complejo ternario formado por topoisomerasa I, ADN e irinotecan o SN-38. Esta actividad citotóxica es tiempo-dependiente y 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 del canal pancreático, adenocarcinoma mamario MA/16C, adenocarcinomas de colon C38 y C51) y sobre xenoinjertos humanos (adenocarcinoma de colon 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.

Estudios clínicos

Monoterapia para el tratamiento de segunda línea del carcinoma colorrectal metastásico

En más de 980 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, en los que había fracasado un régimen previo con 5-FU, se realizaron ensayos clínicos en fase II/III. La eficacia de irinotecan se evaluó en 765 pacientes con progresión documentada de la enfermedad durante el tratamiento con 5-FU en el momento de entrada en el estudio.

	Fase III					
	Irinotecan frente terapia de apoyo			Irinotecan frente 5-FU		
	Irinotecan n=183	Terapia de apoyo n=90	Valores p	Irinotecan n=127	5-FU n=129	Valores p
Sobrevida libre de progresión a 6 meses (%)	NA	NA		33.5 *	26.7	p=0.03
Sobrevida a 12 meses (%)						

S.A.
Fernán Shiroma
Dirección Técnica
Martínez 15.826

5324



	36.2 *	13.8	p=0.0001	44.8 *	32.4	p=0.0351
Mediana de sobrevida (meses)	9.2*	6.5	p=0.0001	10.8*	8.5	p=0.0351

NA: No Aplicable

*): Diferencia estadísticamente significativa

En estudios de fase II, realizados en 455 pacientes con la pauta de administración cada 3 semanas, la sobrevida libre de progresión a 6 meses fue 30 % y la mediana de sobrevida fue de 9 meses. La mediana del tiempo para la progresión fue de 18 semanas.

Adicionalmente, fueron realizados estudios de fase II no comparativos en 304 pacientes tratados con pauta de administración semanal, con una dosis de 125 mg/m² administradas en infusión intravenosa durante 90 minutos durante 4 semanas consecutivas seguidas por 2 semanas de descanso. En estos estudios, la mediana del tiempo para la progresión fue 17 semanas y la mediana de supervivencia fue 10 meses. Se observó un perfil de seguridad similar con el régimen de administración semanal en 193 pacientes con una dosis inicial de 125 mg/m² comparado con el régimen de administración cada 3 semanas. La mediana del tiempo de aparición de las primeras heces líquidas fue en el día 11.

Terapia combinada para el tratamiento de primera línea del carcinoma colorrectal metastásico

Se realizó un estudio en fase III en 385 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, recibiendo el tratamiento de primera elección, bien con el régimen de tratamiento cada 2 semanas (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN) o bien con el régimen de tratamiento semanal. En el régimen de tratamiento cada 2 semanas, en el día 1, la administración de 180 mg/m² de Irinotecan una vez cada 2 semanas fue seguida de una perfusión con ácido folínico (200 mg/m² durante una perfusión intravenosa de 2 horas) y 5-fluorouracilo (400 mg/m² en bolo intravenoso, seguido de 600 mg/m² durante una perfusión intravenosa de 22 horas). En el día 2, el ácido folínico y el 5-fluorouracilo fueron administrados a las mismas dosis y pautas posológicas. En el régimen de administración semanal, la administración de 80 mg/m² fue seguida por una perfusión de ácido folínico (500 mg/m² durante una perfusión intravenosa de 2 horas) y después de 5-fluorouracilo (2300 mg/m² durante una perfusión intravenosa de 24 horas) durante 6 semanas.

En el ensayo de terapia combinada con las 2 pautas descritas anteriormente, la eficacia de irinotecan se evaluó en 198 pacientes:

	Regímenes combinados (n=198)		Régimen semanal (n=50)		Régimen cada 2 semanas (n=148)	
	Irinotecan +5FU/AF	SFU/AF	Irinotecan +5FU/AF	SFU/AF	Irinotecan +5FU/AF	SFU/AF
Tasa de respuesta (%)	40,8*)	23,1*)	51,2*)	28,6*)	37,5*)	21,6*)
Valores de p	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediana del tiempo a la progresión (meses)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Valores de p	p<0,001		NS		p=0,001	
Mediana de duración de la respuesta (meses)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Valores de p	NS		p=0,043		NS	
Mediana de la duración de la respuesta y	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Gemelli Shirima
Co-Director Médico
Matrícula 15.925



estabilización (meses)						
Valores de p	p<0,001		NS		p=0,003	
Mediana del tiempo al fracaso del tratamiento (meses)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Valores de p	p=0,0014		NS		p<0,001	
Mediana de la supervivencia (meses)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Valores de p	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracilo, AF: ácido fólico, NS: no significativo, *): Análisis de población por protocolo

Con el régimen de administración semanal, la incidencia de diarrea grave, fue del 44,4% en los pacientes tratados con Irinotecan en combinación con 5-FU/AF y del 25,6% en los pacientes tratados con solo 5FU/AF. La incidencia de neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm³) fue del 5,8% en los pacientes tratados con Irinotecan en combinación con 5FU/AF y 2,4% en los pacientes tratados solo con 5FU/AF.

Adicionalmente, la mediana del tiempo para el estado de deterioro definitivo fue significativamente más larga en el grupo que recibieron Irinotecan en combinación con 5FU/AF que en el grupo que recibieron solo 5FU/AF (p=0,046).

En este estudio en fase III se evaluó la calidad de vida utilizando el cuestionario EORTC QLQ C30. En los grupos tratados con Irinotecan, el tiempo hasta un deterioro definitivo fue constantemente más tardío.

La evolución fue ligeramente mejor, en la escala de estatus de salud global/calidad de vida en el grupo de Irinotecan combinado aunque no significativo, demostrando que puede alcanzarse la eficacia de Irinotecan en tratamiento de combinación sin afectar a la calidad de vida.

Irinotecan en combinación con cetuximab en pacientes sin tratamiento previo:

En un estudio de selección aleatoria en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no recibieron tratamiento previo para la enfermedad metastásica comparó la combinación de cetuximab e Irinotecan más 5-fluorouracil infusional / ácido fólico (5-FU/FA) (599 pacientes) con la misma quimioterapia individual (599 pacientes). La proporción de pacientes con tumores KRAS de tipo salvaje de la población de pacientes evaluables para el estatus KRAS comprendió el 64%.

Los datos de eficacia generados en este estudio se resumen en la Tabla siguiente:

Resultados de Eficacia del Estudio EMR 62 202-013				
Variable/estadística	Población general		Población con KRAS tipo salvaje	
	Cetuximab + FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab + FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR % (95% CI)	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6, 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
Valor p	0,0038		0,0025	
PFS	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
HR (95% CI)	0,0479		0,0167	
Valor p				

CI=Intervalo de confianza; FOLFIRI=Irinotecan más 5-FU/FA infusional; ORR=tasa de respuesta objetivo (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial); PFS=tiempo de supervivencia sin progresión.

Irinotecan en combinación con bevacizumab:

Un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado, doble ciego, que evaluó bevacizumab en combinación con Irinotecan /5FU/AF como tratamiento de primera línea del carcinoma



metastático de colon o recto (Estudio AVF2107g). La adición de bevacizumab a la combinación de Irinotecan/5FU/AF dio como resultado un aumento estadísticamente significativo en la supervivencia global. El beneficio clínico, medido como supervivencia global, se evidenció en todos los subgrupos de pacientes pre-especificados, incluyendo los definidos por edad, sexo, estado general, localización del tumor primario, número de órganos involucrados y duración de la enfermedad metastásica. Ver también el prospecto de bevacizumab. Los resultados de eficacia del estudio AVF2 1 07g se resumen en la tabla siguiente:

	AVF2107g	
	Brazo 1 Irinotecan/5-FU/AF + Placebo	Brazo 2 Irinotecan/5-FU/AF + bevacizumab ^a
Número de Pacientes	411	402
Sobrevida global		
Mediana de tiempo (meses)	15,6	20,3
IC 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard ratio ^b	-	0,660
Valor-p	-	0,00004
Sobrevida libre de progresión		
Mediana de tiempo (meses)	6,2	10,6
Hazard ratio	-	0,54
Valor-p	-	< 0,0001
Tasa de respuesta global		
Tasa (%)	34,8	44,8
IC 95%	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
valor-p	-	0,0036
Duración de la respuesta		
Mediana de tiempo (meses)	7,1	10,4
Percentil 25-75 (meses)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg cada 2 semanas.

^b Con relación al brazo control.

IC Intervalo de Confianza

5-FU 5-fluorouracilo

AF Acido fólico

Irinotecan en combinación con capecitabina:

Los datos de un estudio controlado, de selección aleatoria en fase III sustentan el uso de capecitabina en una dosis inicial de 1000 mg/m² por 2 semanas cada 3 semanas en combinación con Irinotecan para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Un total de 820 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para recibir tratamiento secuencial (n=410) o tratamiento combinado (n=410). El tratamiento secuencial consistió del tratamiento de primera línea con capecitabina (1250 mg/m² dos veces diariamente por 14 días), Irinotecan de segunda línea (350 mg/m² el día 1), y la combinación de tercera línea de capecitabina (1000 mg/m² dos veces diariamente por 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m² el día 1). El tratamiento combinado consistió de tratamiento de primera línea de capecitabina (1000 mg/m² dos veces diariamente por 14 días) combinado con Irinotecan (250 mg/m² el día 1) y capecitabina de segunda línea (1000 mg/m² dos veces diariamente por 14 días) más oxaliplatino (130 mg/m² el día 1). Todos los ciclos de tratamiento se registraron en intervalos de 3 semanas. En el tratamiento de primera línea la mediana de la sobrevida sin progresión en la población con intención de tratamiento fue 5,8 meses (95% CI; 5,1-6,2 meses) para la monoterapia de capecitabina y 7,8 meses (95% CI; 7,0-8,3 meses) para capecitabina más Irinotecan (p=0,0002).



Los datos de un análisis intermedio de un estudio multicéntrico, de selección aleatoria, controlado en fase II sustentan el uso de capecitabina a una dosis de inicio de 800 mg/m² por 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecan y bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Un total de 115 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para el tratamiento con capecitabina combinado con irinotecan y bevacizumab: capecitabina (800 mg/m² dos veces diariamente por 2 semanas seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecan (200 mg/m² como infusión de 30 minutos el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/Kg como una infusión de 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas); un total de 118 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para el tratamiento con capecitabina combinado con oxaliplatino más bevacizumab; capecitabina (1000 mg/m² dos veces diariamente por 2 semanas seguido por un período de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m² como una infusión de 2 horas el día 1 cada 3 semanas) y bevacizumab (7,5 mg/kg como una infusión de 30 a 90 minutos en día 1 cada 3 semanas). La supervivencia sin progresión a los 6 meses en la población con intención de tratamiento fue 80% (más bevacizumab) versus 74% (oxaliplatino más bevacizumab). La tasa de respuesta general (respuesta completa más respuesta parcial) fue 45% [capecitabina más oxaliplatino más bevacizumab] versus 47% (más bevacizumab).

Terapia combinada para el tratamiento de segunda línea del carcinoma colorrectal metastásico irinotecan en combinación con cetuximab después de la falla de la terapia citotóxica incluyendo al irinotecan:

La eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecan fue investigada en dos estudios clínicos. Un total de 356 pacientes con cáncer colorrectal metastásico expresando EGFR, que recientemente fallaron en la terapia citotóxica incluyendo al irinotecan y tenían un mínimo en el estatus de desempeño de Karnofsky de 60, pero la mayoría con un estatus de desempeño de Karnofsky de ≥80 recibieron el tratamiento combinado.

EMR 62 202-007: Este estudio de selección aleatoria comparó la combinación de cetuximab e irinotecan (218 pacientes) con monoterapia de cetuximab (111 pacientes).

IMCL CP02-9923: Este estudio de ramificación abierta investigó la terapia de combinación en 138 pacientes.

Los datos de eficacia de estos estudios se resumen en la Tabla a continuación:

Resultados de Eficacia de los Estudios EMR 62 202-007 e IMCL CP02-9923

Estudio	N	ORR		DCR		PFS (meses)		OS (meses)	
		n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	Mediana	95%CI	Mediana	95%CI
Cetuximab + Irinotecan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Cetuximab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

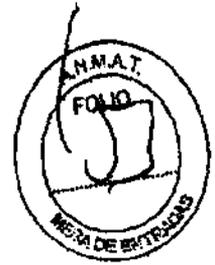
CI=intervalo de confianza; DCR=tasa de control de la enfermedad (pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable por al menos 6 semanas); ORR=tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial); OS=tiempo de supervivencia global; PFS=supervivencia sin progresión

La eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecan fue superior al de la monoterapia con cetuximab, en términos de tasa de respuesta objetiva (ORR), tasa de control de la enfermedad (DCR) y supervivencia sin progresión (PFS). En la prueba de selección aleatoria, no se demostraron efectos en la supervivencia general (tasa de riesgo 0,91, p=0,48).

Datos farmacocinéticos/farmacodinámicos

La intensidad de las principales toxicidades obtenidas con irinotecan (p.e., leucopenia y diarrea), está relacionada con la exposición (AUC) al fármaco y al metabolito SN-38. En

5324



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 AUC del Irinotecan y del metabolito SN-38.

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 semivida plasmática media 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 semivida media de eliminación terminal 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 (AUC) 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. Se ha realizado un análisis farmacocinético de Irinotecan sobre 148 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tratados con diversas pautas y distintas dosis en ensayos en fase II. Los parámetros farmacocinéticos estimados con un modelo tricompartmental fueron similares a los observados en estudios en fase I. Todos los estudios han demostrado que la exposición frente a Irinotecan (CPT-11) y SN-38 aumenta de forma proporcional a la dosis administrada de CPT-11; la farmacocinética de ambos es independiente del número de ciclos previos y la pauta de administración.

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 para activar el metabolito 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 los 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.

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 y forma de administración

Sólo para adultos.

Después de diluir Irinotecan Sandoz 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/m^2 de Irinotecan Sandoz 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 fólico (AF) ha sido estudiada, con la siguiente pauta de administración (ver ESTUDIOS CLÍNICOS) Irinotecan y 5FU/AF cada 2 semanas: La dosis recomendada de Irinotecan es de 180 mg/m^2 , administrados en perfusión intravenosa cada 2 semanas durante un periodo de 30 a 90 minutos, seguido de perfusión con ácido fólico 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. La capecitabina está recomendada en combinación con Irinotecan en una dosis inicial de 1000 mg/m^2 por 2 semanas cada 3 semanas.

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.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Monoterapia: En pacientes con niveles de bilirrubina en sangre 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/m^2 ,
- 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/m^2 ,

5324

LS

• 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 y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

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

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda el uso de Irinotecan en pacientes con insuficiencia renal, dado que no se han llevado a cabo estudios en este grupo de pacientes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO 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

Irinotecan no se debe utilizar en niños.

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 asépticamente 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 dextrosa 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.

Duración del tratamiento

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

Contraindicaciones

- Historia 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



- Embarazo y lactancia
- Nivel de bilirrubina > 3 veces el límite superior del rango normal
- 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 especiales de empleo

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

Dada la naturaleza e incidencia de efectos adversos, 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.

5324



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

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

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

En los pacientes que presentan una diarrea grave, se recomienda una reducción de la dosis para los siguientes ciclos (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Hematología

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

Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de neutropenia y de la importancia de la aparición de fiebre. Toda neutropenia febril (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ y recuento de neutrófilos ≤ 1.000 células/ mm^3) debe ser urgentemente tratada en un hospital, con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa.

En pacientes con acontecimientos adversos graves de tipo hematológico, se recomienda reducir la dosis en administraciones posteriores (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Se debe realizar una monitorización semanal de los recuentos sanguíneos completos en pacientes con niveles de bilirrubina entre 1,5 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 de crecimiento. Los pacientes expuestos a los factores de riesgo se deberán controlar

5324



cuidadosamente por si aparecen síntomas respiratorios, antes y durante el tratamiento con irinotecan.

Ancianos

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

Pacientes con obstrucción intestinal

Estos pacientes no deben ser tratados con 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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Pacientes con actividad reducida de uridín difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)

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

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

Otros

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

Este medicamento contiene menos de 1mmol (23mg) 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

5324



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 AUC de SN-38 y SN-38G en un 50% o más. Además de la Inducción de las enzimas del citocromo P450 3A, el aumento de la glucuronidación y el aumento de la excreción biliar pueden desempeñar un papel importante en la reducción de la exposición a Irinotecan y sus metabolitos.

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

Se deben tomar precauciones en pacientes que están tomando actualmente medicamentos que Inhiben (p.ej. ketoconazol) o Inducen (p.ej. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) el metabolismo de medicamentos por el citocromo P450 3A. La administración concomitante de Irinotecan con un inhibidor/inductor de esta vía metabólica puede alterar el metabolismo de Irinotecan y debe evitarse (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

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

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

En un estudio, las concentraciones de Irinotecan fueron similares en pacientes que reciben Irinotecan/SFU/AF solo y en combinación con bevacizumab. Se analizaron las concentraciones de SN-38, metabolito activo de Irinotecan, en un subgrupo de pacientes (aproximadamente 30 por brazo de tratamiento). Las concentraciones de SN-38 estuvieron una media del 33% más alta en pacientes que recibieron Irinotecan/SFU/AF en combinación con bevacizumab en comparación con Irinotecan/SFU/AF solo. Debido a la alta variabilidad entre pacientes y a que el muestreo fue limitado, no se sabe si el aumento en los niveles de SN-38 observados fue debido a bevacizumab. Se observó un pequeño incremento en la incidencia de reacciones adversas como diarrea y leucopenia. Fue necesario hacer más reducciones de dosis de Irinotecan en los pacientes que recibieron Irinotecan/SFU/AF en combinación con bevacizumab.

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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN.

Embarazo y lactancia

Embarazo

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

Irinotecan ha demostrado ser embriotóxico, fetotóxico y teratógeno en la rata y el conejo. En consecuencia, no se debe administrar en el embarazo (ver CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

Mujeres en edad fértil


SANTOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shikoma
Coordinador Técnico
Matrícula 18.928

5324

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 ESPECIALES DE EMPLEO).

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 acneliforme 88%). Por tanto, ver también el prospecto de cetuximab.

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

Las siguientes reacciones adversas consideradas posible 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 (≥ 1/10); Frecuente (≥ 1/100 a <1/10); Poco frecuente (≥1/1000 a <1/100); Raro (≥ 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:

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:

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.628

532/4



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 cardíaco 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.

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 normalmente se alcanzó 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 ($\leq 100.000 \text{ células}/\text{mm}^3$) en 7,4% de los pacientes y en 1,8% de los ciclos de tratamiento incluyendo recuentos de plaquetas $\leq 50.000/\text{mm}^3$ 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 $< 500/\text{mm}^3$) en el 9,8% de los pacientes. De los ciclos de tratamiento evaluables, el 67,3% tuvieron un recuento de neutrófilos inferior a $1.000 /\text{mm}^3$ incluyendo un 2,7% con un recuento de neutrófilos $<500 /\text{mm}^3$. 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 $< 80 \text{ g/l}$).

Se ha observado trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) en el 32,6% de los pacientes y un 21,8% de los ciclos de tratamiento. No se registró trombocitopenia grave ($<50.000/\text{mm}^3$).

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.

5324



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 ESPECIALES DE EMPLEO).

Trastornos cardíacos

Raro: hipertensión durante la perfusión o después de ésta.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Se han observado efectos tempranos tales como disnea (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

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.

5321

(B3)

Raro: hipocalcemia 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 Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Irinotecan Sandoz 40 mg/2 mL; 100 mg/5mL; 150 mg/7,5 mL; 300 mg/15 mL; 500 mg/25 mL
solución inyectable

Irinotecan

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 Irinotecan Sandoz y para qué se utiliza
2. Antes de usar Irinotecan Sandoz
3. Cómo usar Irinotecan Sandoz
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Irinotecan Sandoz
6. Información adicional

1. QUÉ ES Irinotecan Sandoz Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

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

2. ANTES DE USAR Irinotecan Sandoz

Irinotecan Sandoz no debe ser administrado:

- si es alérgico (hipersensible) al clorhidrato de irinotecan o a cualquiera de los demás componentes de Irinotecan Sandoz,
- si padece una enfermedad del intestino o tiene antecedentes de obstrucción intestinal (bloqueo intestinal),
- si está usted embarazada o dando el pecho,
- si tiene altos los niveles de bilirrubina en sangre (más de 3 veces el límite superior normal),
- si 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")

5324



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

Embarazo y lactancia

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

Embarazo: No se debe utilizar Irinotecan durante el embarazo.

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

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

Información importante sobre algunos de los componentes de Irinotecan Sandoz

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

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

3. CÓMO USAR Irinotecan Sandoz

Un especialista le administrará Irinotecan Sandoz. 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 Irinotecan Sandoz:*

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

• *Tratamiento con Irinotecan Sandoz en combinación con 5-fluorouracilo y ácido fólico:*

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

En el caso de que se le administre Irinotecan Sandoz, 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:

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

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

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

• Si tiene fiebre (si su temperatura 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.

5324



Náuseas y vómitos

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

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 posibles efectos adversos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- disminución de las plaquetas sanguíneas causada por anticuerpos,



- aumento de los niveles de algunos enzimas digestivos que digieren azúcares y grasas,
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.

5324

Presentación

irinotecan Sandoz 40 mg/2 ml: Envases con 1, 5 y 10 frascos ampolla
irinotecan Sandoz 100 mg/5 ml: Envases con 1, 5 y 10 frascos ampolla
irinotecan Sandoz 150 mg/7,5 ml: Envases con 1, 5 y 10 frascos ampolla
irinotecan Sandoz 300 mg/15 ml: Envases con 1 frasco ampolla
irinotecan Sandoz 500 mg/25 ml: Envases con 1 frasco ampolla

Conservar en su envase original a temperatura inferior a 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 los medicamentos fuera del alcance de los niños

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

Directora técnica

Vanina Barroca Gil - Farmacéutica.

Elaborado por

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

Importado y acondicionado por

Sandoz S.A.
Crámer 4130 - C1429AJZ, Buenos Aires, Argentina.
Tel.: 4704-2401

Última revisión


SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Herman Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.320



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-002099-12-2

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 5324, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por SANDOZ S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: IRINOTECAN SANDOZ.

Nombre/s genérico/s: IRINOTECAN.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: EWEBE PHARMA
GES.M.B.H. NFG.KG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MONDSEESTRASSE 11,
UNTERACH AM ATTERSEE, AUSTRIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CRAMER 4130,
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

↖



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: IRINOTECAN SANDOZ.

Clasificación ATC: L01XX19.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO EN CONJUNCION CON 5-FLUOROURACILO (5FU) Y ACIDO FOLINICO. TAMBIEN ESTA INDICADO PARA PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO CUYA ENFERMADAD HAYA RECURRIDO O PROGRESADO DESPUES DEL TRATAMIENTO INICIAL A BASE DE 5- FLUOROURACILO. EN COMBINACION CON CETUXIMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO DEL TIPO SALVAJE KRAS, QUE EXPRESA EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (EGFR POR SUS SIGLAS EN INGLES) EN PACIENTES QUE NO HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO PARA LA ENFERMEDAD METASTASICA O EN QUIENES UNA TERAPIA CITOTOXICA QUE INCLUYA IRINOTECAN HA FRACASADO. EN COMBINACION CON 5 -FU, ACIDO FOLINICO (AF) Y BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DEL COLON O RECTO. EN COMBINACION CON CAPECITABINA CON O SIN BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO COLORRECTAL.

01





"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

Concentración/es: 40 mg de IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 40 mg.

Excipientes: SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=3.5, D-SORBITOL 90.0 mg, ACIDO LACTICO 90% 2.0 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 2 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA AMBAR DE VIDRIO TIPO I CON TAPON GRIS DE CAUCHO BROMOBUTILICO RECUBIERTO POR FLUOROPOLIMERO Y FIJADO CON CAPSULA DE ALUMINIO CON TAPA A PRESION TIPO FLIP-OFF.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): AUSTRIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: EWEBE PHARMA GES.M.B.H. NFG.KG.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MONDSEESTRASSE 11,
UNTERACH AM ATTERSEE, AUSTRIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CRAMER 4130,
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: IRINOTECAN SANDOZ.

Clasificación ATC: L01XX19.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO EN CONJUNCION CON 5-FLUOROURACILO (5FU) Y ACIDO FOLINICO. TAMBIEN ESTA INDICADO PARA PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO CUYA ENFERMADAD HAYA RECURRIDO O PROGRESADO DESPUES DEL TRATAMIENTO INICIAL A BASE DE 5- FLUOROURACILO. EN COMBINACION CON CETUXIMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO DEL TIPO SALVAJE KRAS, QUE EXPRESA EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (EGFR POR SUS SIGLAS EN INGLES) EN PACIENTES QUE NO HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO PARA LA ENFERMEDAD METASTASICA O EN QUIENES UNA TERAPIA CITOTOXICA QUE INCLUYA IRINOTECAN HA FRACASADO. EN COMBINACION CON 5 -FU, ACIDO FOLINICO (AF) Y BEVACIZUMAB ESTA

5,



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DEL COLON O RECTO. EN COMBINACION CON CAPECITABINA CON O SIN BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO COLORRECTAL.

Concentración/es: 100 mg de IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 100 mg.

Excipientes: SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO 3.5 C.S.P. pH=3.5, D-SORBITOL 225.0 mg, ACIDO LACTICO 90% 5.0 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 5.0 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA AMBAR DE VIDRIO TIPO I CON TAPON GRIS DE CAUCHO BROMOBUTILICO RECUBIERTO POR FLUOROPOLIMERO Y FIJADO CON CAPSULA DE ALUMINIO CON TAPA A PRESION TIPO FLIP-OFF.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): AUSTRIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: EWEBE PHARMA
GES.M.B.H. NFG.KG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MONDSEESTRASSE 11,
UNTERACH AM ATTERSEE, AUSTRIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CRAMER 4130,
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: IRINOTECAN SANDOZ.

Clasificación ATC: L01XX19.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO EN CONJUNCION CON 5-FLUOROURACILO (5FU) Y ACIDO FOLINICO. TAMBIEN ESTA INDICADO PARA PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO CUYA ENFERMADAD HAYA RECURRIDO O PROGRESADO DESPUES DEL TRATAMIENTO INICIAL A BASE DE 5- FLUOROURACILO. EN COMBINACION CON CETUXIMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO DEL TIPO SALVAJE KRAS, QUE

5

7



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

EXPRESA EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (EGFR POR SUS SIGLAS EN INGLES) EN PACIENTES QUE NO HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO PARA LA ENFERMEDAD METASTASICA O EN QUIENES UNA TERAPIA CITOTOXICA QUE INCLUYA IRINOTECAN HA FRACASADO. EN COMBINACION CON 5 -FU, ACIDO FOLINICO (AF) Y BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DEL COLON O RECTO. EN COMBINACION CON CAPECITABINA CON O SIN BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO COLORRECTAL.

Concentración/es: 150 mg de IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 150 mg.

Excipientes: SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=3.5, D-SORBITOL 337.5 mg, ACIDO LACTICO 90% 7.5 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 7.5 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA AMBAR DE VIDRIO TIPO I CON TAPON GRIS DE CAUCHO BROMOBUTILICO RECUBIERTO POR FLUOROPOLIMERO Y FIJADO CON CAPSULA DE ALUMINIO CON TAPA A PRESION TIPO FLIP-OFF.



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: AUSTRIA.

País de procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): AUSTRIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: EWEBE PHARMA GES.M.B.H. NFG.KG.

8 Domicilio de los establecimientos elaboradores: MONDSEESTRASSE 11, UNTERACH AM ATTERSEE, AUSTRIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CRAMER 4130, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: IRINOTECAN SANDOZ.

Clasificación ATC: L01XX19.

M



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO EN CONJUNCION CON 5-FLUOROURACILO (5FU) Y ACIDO FOLINICO. TAMBIEN ESTA INDICADO PARA PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO CUYA ENFERMADAD HAYA RECURRIDO O PROGRESADO DESPUES DEL TRATAMIENTO INICIAL A BASE DE 5- FLUOROURACILO. EN COMBINACION CON CETUXIMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO DEL TIPO SALVAJE KRAS, QUE EXPRESA EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (EGFR POR SUS SIGLAS EN INGLES) EN PACIENTES QUE NO HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO PARA LA ENFERMEDAD METASTASICA O EN QUIENES UNA TERAPIA CITOTOXICA QUE INCLUYA IRINOTECAN HA FRACASADO. EN COMBINACION CON 5 -FU, ACIDO FOLINICO (AF) Y BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DEL COLON O RECTO. EN COMBINACION CON CAPECITABINA CON O SIN BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO COLORRECTAL.

Concentración/es: 300 mg de IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 300 mg.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

Excipientes: SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO CSP pH=3.5, D-SORBITOL 675.0 mg, ACIDO LACTICO 90% 15.0 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 15.0 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA AMBAR DE VIDRIO TIPO I CON TAPON GRIS DE CAUCHO BROMOBUTILICO RECUBIERTO POR FLUOROPOLIMERO Y FIJADO CON CAPSULA DE ALUMINIO CON TAPA A PRESION TIPO FLIP-OFF.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

5

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: AUSTRIA.

País de procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): AUSTRIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: EWEBE PHARMA GES.M.B.H. NFG.KG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MONDSEESTRASSE 11, UNTERACH AM ATTERSEE, AUSTRIA.

7



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CRAMER 4130,
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: IRINOTECAN SANDOZ.

Clasificación ATC: L01XX19.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO EN CONJUNCION CON 5-FLUOROURACILO (5FU) Y ACIDO FOLINICO. TAMBIEN ESTA INDICADO PARA PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DE COLON O RECTO CUYA ENFERMADAD HAYA RECURRIDO O PROGRESADO DESPUES DEL TRATAMIENTO INICIAL A BASE DE 5- FLUOROURACILO. EN COMBINACION CON CETUXIMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO DEL TIPO SALVAJE KRAS, QUE EXPRESA EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (EGFR POR SUS SIGLAS EN INGLES) EN PACIENTES QUE NO HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO PARA LA ENFERMEDAD METASTASICA O EN QUIENES UNA TERAPIA CITOTOXICA QUE INCLUYA IRINOTECAN HA FRACASADO. EN COMBINACION CON 5 -FU, ACIDO FOLINICO (AF) Y BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO DEL COLON O RECTO. EN COMBINACION CON

S,





“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

CAPECITABINA CON O SIN BEVACIZUMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CARCINOMA METASTASICO COLORRECTAL.

Concentración/es: 500 mg de IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 500 mg.

Excipientes: SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=3.5, D-SORBITOL 1.125 mg, ACIDO LACTICO 90% 25.0 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 25.0 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA AMBAR DE VIDRIO TIPO I CON TAPON GRIS DE CAUCHO BROMOBUTILICO RECUBIERTO POR FLUOROPOLIMERO Y FIJADO CON CAPSULA DE ALUMINIO CON TAPA A PRESION TIPO FLIP-OFF.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: AUSTRIA.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

País de procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): AUSTRIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: EWEBE PHARMA GES.M.B.H. NFG.KG.

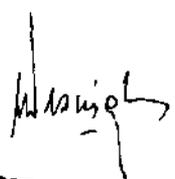
Domicilio de los establecimientos elaboradores: MONDSEESTRASSE 11, UNTERACH AM ATTERSEE, AUSTRIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CRAMER 4130, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a SANDOZ S.A. el Certificado N° **56851**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **07 SEP 2012** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

5324


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