



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

DISPOSICIÓN Nº 2627

BUENOS AIRES, **12 ABR 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019719-09-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

5,
Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

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

7
8



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

DISPOSICIÓN Nº **2627**

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

Que 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 el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN Nº 2627

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 MR PHARMA y nombre/s genérico/s IRINOTECAN, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por MR PHARMA 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 Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



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

DISPOSICIÓN N°

2627

ARTICULO 5°- 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.

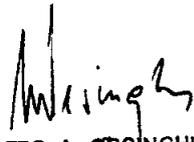
ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbase 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°:1-0047-0000-019719-09-0

DISPOSICIÓN N°:

2627


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





Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **2627**

Nombre comercial: IRINOTECAN MR PHARMA

Nombre/s genérico/s: IRINOTECAN

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (1).

Nombre Comercial: IRINOTECAN MR PHARMA .

Clasificación ATC: L01XX19.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER COLORRECTAL AVANZADO: 1) EN COMBINACION CON 5-FLUORURACILO Y LEUCOVORINA EN PACIENTES SIN QUIMIOTERAPIA PREVIA PARA ENFERMEDAD AVANZADA. 2) COMO AGENTE UNICO EN PACIENTES EN



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

2627

LOS QUE HA FRACASADO EL REGIMEN DE TRATAMIENTO CON 5-FLUORURACILO ESTABLECIDO. EL IRINOTECAN EN COMBINACION CON CETUXIMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO EXPRESADO (EGFR), CANCER METASTASICO COLORRECTAL, QUE NO RECIBIERON TRATAMIENTO PREVIO PARA LA ENFERMEDAD METASTASICA O DESPUES DE UNA TERAPIA CON IRINOTECAN FALLIDA.

Concentración/es: 40.0 MG de IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 40.0 MG.

Excipientes: SORBITOL 90 MG, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 2 ML, ACIDO LACTICO 1.80 MG, HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO CLORHIDRICO - C.S.P. AJUSTAR pH.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: ENVASES CON 1, 5, 50 Y 100 FRASCO - AMPOLLAS CONTENIENDO 2 ML DE SOLUCION, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 5, 50 Y 100 FRASCO - AMPOLLAS CONTENIENDO 2 ML DE SOLUCION, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

5



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

2627

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: IRINOTECAN MR PHARMA.

Clasificación ATC: L01XX19.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER COLORRECTAL AVANZADO: 1) EN COMBINACION CON 5-FLUORURACILO Y LEUCOVORINA EN PACIENTES SIN QUIMIOTERAPIA PREVIA PARA ENFERMEDAD AVANZADA. 2) COMO AGENTE UNICO EN PACIENTES EN LOS QUE HA FRACASADO EL REGIMEN DE TRATAMIENTO CON 5-FLUORURACILO ESTABLECIDO. EL IRINOTECAN EN COMBINACION CON CETUXIMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO EXPRESADO (EGFR), CANCER METASTASICO COLORRECTAL, QUE NO RECIBIERON TRATAMIENTO PREVIO PARA LA ENFERMEDAD METASTASICA O DESPUES DE UNA TERAPIA CON IRINOTECAN FALLIDA.

Concentración/es: 100.0 MG de IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 100.0 MG.

Excipientes: SORBITOL 225 MG, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 5 ML, ACIDO LACTICO 4.5 MG, HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO CLORHIDRICO - C.S.P.



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

AJUSTAR pH.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: ENVASES CON 1, 5, 50 Y 100 FRASCO - AMPOLLAS CONTENIENDO 5 ML DE SOLUCION SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 5, 50 Y 100 FRASCO - AMPOLLAS CONTENIENDO 5 ML DE SOLUCION SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **2627**

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



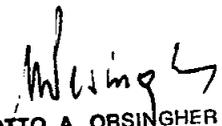
Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **2627**


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



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-019719-09-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **2627**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por MR PHARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: IRINOTECAN MR PHARMA

Nombre/s genérico/s: IRINOTECAN

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (1).

Nombre Comercial: IRINOTECAN MR PHARMA .

Clasificación ATC: L01XX19.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

CON CANCER COLORRECTAL AVANZADO: 1) EN COMBINACION CON 5-FLUORURACILO Y LEUCOVORINA EN PACIENTES SIN QUIMIOTERAPIA PREVIA PARA ENFERMEDAD AVANZADA. 2) COMO AGENTE UNICO EN PACIENTES EN LOS QUE HA FRACASADO EL REGIMEN DE TRATAMIENTO CON 5-FLUORURACILO ESTABLECIDO. EL IRINOTECAN EN COMBINACION CON CETUXIMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO EXPRESADO (EGFR), CANCER METASTASICO COLORRECTAL, QUE NO RECIBIERON TRATAMIENTO PREVIO PARA LA ENFERMEDAD METASTASICA O DESPUES DE UNA TERAPIA CON IRINOTECAN FALLIDA.

Concentración/es: 40.0 MG de IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 40.0 MG.

Excipientes: SORBITOL 90 MG, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 2 ML, ACIDO LACTICO 1.80 MG, HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO CLORHIDRICO - C.S.P.

§ AJUSTAR pH.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: ENVASES CON 1, 5, 50 Y 100 FRASCO - AMPOLLAS CONTENIENDO 2 ML DE SOLUCION, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

↪



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 5, 50 Y 100 FRASCO - AMPOLLAS CONTENIENDO 2 ML DE SOLUCION, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: IRINOTECAN MR PHARMA.

Clasificación ATC: L01XX19.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER COLORRECTAL AVANZADO: 1) EN COMBINACION CON 5-FLUORURACILO Y LEUCOVORINA EN PACIENTES SIN QUIMIOTERAPIA PREVIA PARA ENFERMEDAD AVANZADA. 2) COMO AGENTE UNICO EN PACIENTES EN LOS QUE HA FRACASADO EL REGIMEN DE TRATAMIENTO CON 5-FLUORURACILO ESTABLECIDO. EL IRINOTECAN EN COMBINACION CON CETUXIMAB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO EXPRESADO (EGFR), CANCER METASTASICO COLORRECTAL, QUE NO RECIBIERON TRATAMIENTO PREVIO PARA LA ENFERMEDAD METASTASICA O DESPUES DE UNA TERAPIA CON IRINOTECAN FALLIDA.

Concentración/es: 100.0 MG de IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

Genérico/s: IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 100.0 MG.

Excipientes: SORBITOL 225 MG, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 5 ML, ACIDO LACTICO 4.5 MG, HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO CLORHIDRICO - C.S.P. AJUSTAR pH.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: ENVASES CON 1, 5, 50 Y 100 FRASCO - AMPOLLAS CONTENIENDO 5 ML DE SOLUCION SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 5, 50 Y 100 FRASCO - AMPOLLAS CONTENIENDO 5 ML DE SOLUCION SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

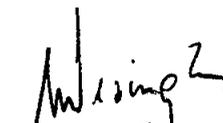
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a MR PHARMA S.A. el Certificado N° **56239**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **12 ABR 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **2627**


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

PROYECTO DE ESTUCHE

2627



IRINOTECAN MR PHARMA
CLORHIDRATO DE IRINOTECAN TRIHIDRATADO
Solución inyectable 40 mg/ 2 ml

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada ml de solución contiene:

Clorhidrato de irinotecan (trihidratado)	20,00 mg
Sorbitol	45,00 mg
Ácido láctico	0,90 mg
Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico c.s.p. ajustar el pH.	
Agua para inyección c.s.p.	1,00 ml

Lote:

Vto:

Contenido: 1, 5, 50 y 100 frasco ampollas (estos dos últimos para uso hospitalario).

Posología: Ver prospecto adjunto.

Vía administración: IV (diluir antes de administrar)

CONSERVAR ENTRE 15° Y 30° C, PROTEGIDO DE LA LUZ.

NO CONGELAR.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

D. Gregorio
Ejecutivo
M. R. PHARMA

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
Presidente

2022 7

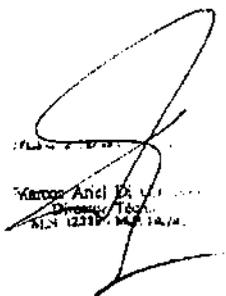


Certificado N°

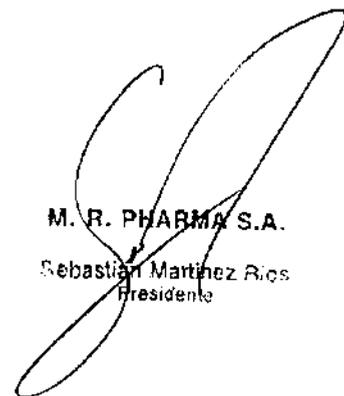
Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio - Farmacéutico

M.R. Pharma S.A. - Estados Unidos 5105, localidad EL Triángulo, Malvinas Argentinas,

Provincia de Buenos Aires. Argentina



Marcos Ariel Di Gregorio
 Director Técnico
 N° 12310 MALVINAS



M. R. PHARMA S.A.
 Sebastián Martínez Ríos
 Presidente

2627



PROYECTO DE ESTUCHE

**IRINOTECAN MR PHARMA
CLORHIDRATO DE IRINOTECAN TRIHIDRATADO**

Solución inyectable 100 mg/ 5 ml

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada ml de solución contiene:

Clorhidrato de irinotecan (trihidratado)	20,00 mg
Sorbitol	45,00 mg
Ácido láctico	0,90 mg
Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico c.s.p.	
ajustar el pH.	
Agua para inyección c.s.p.	1,00 ml

Lote:

Vto:

Contenido: 1, 5, 50 y 100 frasco ampollas (estos dos últimos para uso hospitalario).

Posología: Ver prospecto adjunto.

Vía administración: IV (diluir antes de administrar)

CONSERVAR ENTRE 15° Y 30° C, PROTEGIDO DE LA LUZ.

NO CONGELAR.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

MR. PHARMA S.A.

Marcelo Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.S. 12138, 14.757

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
Presidente

2627



Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio - Farmacéutico

M.R Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas,

Provincia de Buenos Aires. Argentina

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
N.N. 1234 / N.O. 14757

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
Presidente

2627



PROYECTO DE ETIQUETA

IRINOTECAN MR PHARMA
CLORHIDRATO DE IRINOTECAN TRIHIDRATADO
Solución inyectable 40 mg/ 2 ml

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

Cada ml de solución contiene:

Clorhidrato de irinotecan (trihidratado)	20,00 mg
Sorbitol	45,00 mg
Ácido láctico	0,90 mg
Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico c.s.p. ajustar el pH.	
Agua para inyección c.s.p.	1,00 ml

Lote:

Vto:

Posología: Ver prospecto adjunto.

Vía administración: IV (diluir antes de administrar)

CONSERVAR ENTRE 15° Y 30° C, PROTEGIDO DE LA LUZ.

NO CONGELAR.

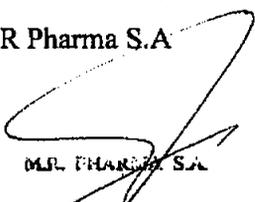
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

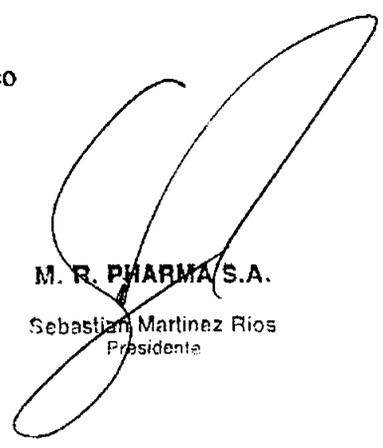
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A


M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12310 - M.P. 14787


M. R. PHARMA S.A.
Sebastian Martinez Rios
Presidente

2627



PROYECTO DE ETIQUETA

**IRINOTECAN MR PHARMA
CLORHIDRATO DE IRINOTECAN TRIHIDRATADO**

Solución inyectable 100 mg/ 5 ml

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

Cada ml de solución contiene:

Clorhidrato de irinotecan (trihidratado)	20,00 mg
Sorbitol	45,00 mg
Ácido láctico	0,90 mg
Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico c.s.p. ajustar el pH.	
Agua para inyección c.s.p.	1,00 ml

Lote:

Vto:

Posología: Ver prospecto adjunto.

Vía administración: IV (diluir antes de administrar)

CONSERVAR ENTRE 15° Y 30° C, PROTEGIDO DE LA LUZ.

NO CONGELAR.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A

M.R. PHARMA S.A.
 Marcos Ariel Di Gregorio
 Director Técnico
 C.I.B. 12.393.468/1977

M. R. PHARMA S.A.
 Sebastian Martinez Rios
 Presidente

2627



PROYECTO DE PROSPECTO

IRINOTECAN MR PHARMA

CLORHIDRATO DE IRINOTECAN TRIHIDRATO

Solución inyectable 100 mg/ 5 ml

Solución inyectable 40 mg/ 2 ml

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada ml contiene:

Clorhidrato de irinotecan (trihidratado)	20,00 mg
Sorbitol	45,00 mg
Ácido láctico	0,90 mg
Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico c.s.p. ajustar el pH.	
Agua para inyección c.s.p.	1,00 ml

ACCION TERAPEUTICA: citostático, antineoplásico.

INDICACIONES:

El Irinotecan está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal avanzado:

- en combinación con 5-Fluoruracilo y Leucovorina en pacientes sin
- quimioterapia previa para enfermedad avanzada.
- Como agente único en pacientes en los que ha fracasado el régimen de tratamiento con 5-Fluorouracilo establecido.

El Irinotecan en combinación con cetuximab esta indicado para el tratamiento de pacientes con el receptor del factor de crecimiento epidérmico expresado (EGFR), cáncer metastásico colorrectal, que no recibieron tratamiento previo para la enfermedad metastasica o después de una terapia con Irinotecan fallida.

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Abel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12339 - M.P. 14.787

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
Presidente



El Irinotecan en combinación con 5-Fluoruracilo, Leucovorina y Bevacizumab esta indicado para el tratamiento de primera línea de los pacientes afectados por carcinomas metastásicos de colon o recto.

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

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Citostático inhibidor de la Topoisomerasa I. Código ATC: L01XX19

Acción Farmacológica

Mecanismo de acción: El Irinotecan es un derivado semisintético de camptotecina. Es un agente antineoplásico que actúa como un inhibidor específico de la ADN topoisomerasa I. Es metabolizada por la carboxilesterasa en la mayoría de los tejidos a SN-38, que resultó ser mas activo que el Irinotecan en la Topoisomerasa I purificada y mas citotóxico que el Irinotecan contra varias líneas celulares tumorales murino y humanas. La inhibición de la ADN topoisomerasa I por el Irinotecan o SN-38 induce lesiones de cadena única del ADN que bloquea la horquilla de replicación del ADN y son responsables de la citotoxicidad. Esta actividad citotóxica resultó ser tiempo dependiente y fue específica de la fase S.

In Vitro, el irinotecan y SN-38 no fueron significativamente reconocidos por la P-glicoproteína MDR, y muestra actividades citotóxicas contra líneas celulares doxorubicina y vinblastine resistentes.

Por otra parte, el irinotecan tiene una amplia actividad antitumoral *in vivo* contra modelos de tumores murino (P03 adenocarcinoma ductal pancreatico, MA16/C adenocarcinoma mamario, C38 y C51 adenocarcinomas de colon) y contra de xenoinjertos humanos (Co-4 adenocarcinoma de colon, Mx-1 adenocarcinoma mamario, ST-15 y SC-16 adenocarcinomas gástricos). El irinotecan es también activo contra

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12.119 - MCP 14.187

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martínez Ríos
Presidente



tumores que expresan la P-glicoproteína MDR (leucemias de P388 vincristina y d6xorubicina resistentes).

Adem6s de la actividad antitumoral de Irinotecan, el efecto farmacol6gico mas relevante del Irinotecan es la inhibici6n de la acetilcolinesterasa.

Propiedades Farmacocin6ticas

En un estudio fase I, en 60 pacientes con un r6gimen de dosis de una infusi6n intravenosa de 30 minutos de 100 a 750 mg/m² cada tres semanas, el irinotecan mostr6 un perfil de eliminaci6n bif6sico o trif6sico. El clearance plasm6tico medio fue de 15 L/h/m² y el volumen de distribuci6n en estado estacionario (Vss): 157 L/m². La vida media plasm6tica media en la primera fase del modelo trif6sico fue 12 minutos, de la segunda fase 2.5 horas, y la vida media de la fase terminal fue 14.2 horas. El SN-38 present6 un perfil de eliminaci6n bif6sico con una vida media de eliminaci6n terminal media de 13.8 horas. En el final de la infusi6n, a la dosis recomendada de 350 mg/m², las concentraciones plasm6ticas medias de los picos de irinotecan y SN-38 fueron 7.7 µg/ml y 56 ng/ml, respectivamente, y los valores medios del 6rea bajo la curva fueron 34 µg.h/ml y 451 ng.h/ml respectivamente. Una gran variabilidad interindividual en par6metros farmacocin6ticos es observado generalmente para SN-38.

In vitro, la uni6n a prote6nas plasm6ticas de irinotecan y SN-38 fue aproximadamente del 65% y 95% respectivamente.

Estudios de balance de masa y metabolismo con drogas marcadas con C14 han d6mostrado que mas del 50% de una dosis administrada intravenosamente se excreta como f6rmaco inalterado, 33% en las heces principalmente a trav6s de la bilis y 22% en la orina.

Cada uno cuenta con dos v6as metab6licas de por lo menos 12% de la dosis:

- Hidr6lisis por carboxilesterasa en metabolito activo SN-38, el SN-38 es principalmente eliminado por glucuronidaci6n, y posterior excreci6n biliar y renal (menos del 0.5% de la dosis de irinotecan). El SN-38 glucuronido es probablemente posteriormente hidrolizado en el intestino.

M.R. PHARMA S.A.

Marcelo Daniel Di Lorenzo
Director T6c.
M.R. PHARMA S.A.

M. R. PHARMA S.A.

Sebasti6n Mart6nez P6os
Presidente



- Oxidaciones citocromo P450 3A dando lugar a la apertura del anillo de piperidina exterior con la formación del APC (derivado del ácido aminopentanoico) y NPC (derivado de la amina primaria).

El irinotecan inalterado es la principal entidad en plasma, seguido de APC, SN-38 glucuronido y SN-38. Solo el SN-38 tiene actividad citotóxica significativa.

El clearance de irinotecan disminuye cerca del 40% en pacientes con bilirrubinemia entre 1.5 y 3 veces el límite normal superior. En estos pacientes una dosis de 200 mg/m² de irinotecan conduce a una exposición de droga en plasma comparable a la observada en 350 mg/m² en pacientes con parámetros hepáticos normales.

DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACION

Para adultos únicamente, la solución de irinotecan para infusión debe ser infundida en una vena periférica o central.

Dosis recomendada:

En monoterapia (para pacientes tratados previamente):

La dosis recomendada de Irinotecan es 350 mg/m² administrada como una infusión intravenosa durante un período de 30 a 90 minutos cada tres semanas.

En terapia combinada (para pacientes no tratados previamente):

La seguridad y eficacia de Irinotecan en combinación con 5-Fluorouracilo (5FU) y Leucovorina (LE) ha sido evaluado con el siguiente esquema:

- Irinotecan mas 5FU/LE cada 2 semanas.

La dosis recomendada de Irinotecan es 180 mg/m² administrada una vez cada 2 semanas como una infusión intravenosa durante un período de 30 a 90 minutos seguida por una infusión con 5-Fluorouracilo (5FU) y Leucovorina (LE).

Para la posología y método de administración concomitante de cetuximab, consulte el prospecto de este medicamento.

Para la posología y método de administración de bevacizumab, consulte el prospecto del producto bevacizumab.

M.R. PHARMA S.A.

Marcelo Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.L.N. 12139 - M.L.P. 14.787

M.R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Díaz
Presidente



Para la posología y método de administración de la combinación de capecitabina, ver "Propiedades farmacodinámicas" y consulte las secciones adecuadas del prospecto del producto capecitabina.

Ajustes de dosis:

El Irinotecan debe ser administrado después de la adecuada recuperación de todos los eventos adversos de grado 0 o 1 en la clasificación NCI-CTC (Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional de cáncer) y cuando la diarrea relativa al tratamiento está totalmente resuelta.

Al inicio de la infusión subsiguiente, la dosis de irinotecan, y 5FU (cuando es aplicable), debe ser disminuida de acuerdo al peor grado de eventos adversos observados en la infusión anterior. El tratamiento debe ser retrasado por 1 o 2 semanas para permitir la recuperación de los eventos adversos relacionados a este.

Se debe aplicar una reducción de la dosis de 15 a 20 % para Irinotecan y/ 5FU con los siguientes eventos adversos:

- 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).

Deben seguirse las recomendaciones de modificaciones de dosis de cetuximab cuando se administra en combinación con Irinotecan, de acuerdo a la información del producto para este medicamento.

Consulte el prospecto del producto para las modificaciones de dosis del bevacizumab, cuando se administre en combinación con Irinotecan/5FU/LE.

Cuando se administra en combinación con capecitabina para pacientes de 65 años de edad o mas, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m² dos veces al día, de acuerdo al prospecto del producto para capecitabina.

Consulte también las recomendaciones para las modificaciones de dosis en el régimen de combinación dado en el prospecto del producto para capecitabina.

PHARMA S.A.

Miguel Ángel El Gregorio
Director Técnico
CEN 12330, CEP 14789

[Handwritten signature]

**Duración del tratamiento:**

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

Poblaciones especiales:

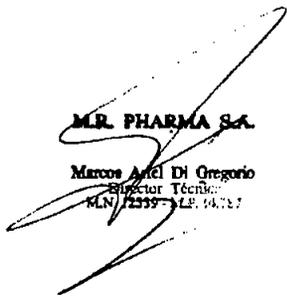
Pacientes con deterioro de la función hepática: En monoterapia: la dosis inicial de Irinotecan se debe determinar por los niveles de bilirrubina en sangre (hasta 3 veces el límite superior del rango normal) en pacientes con estado funcional ≤ 2 . En estos pacientes con hiperbilirrubinemia y tiempo de protrombina superior al 50%, el clearance de irinotecan se reduce (ver Propiedades farmacocinéticas) y por lo tanto el riesgo de hematotoxicidad aumenta. Por lo tanto, en esta población de pacientes se debe llevar a cabo el seguimiento semanal de los recuentos completos en sangre.

- En pacientes con bilirrubina hasta 1,5 veces el límite superior del rango normal, la dosis recomendada de Irinotecan es 350 mg/m^2 ,
- En pacientes con rango de bilirrubina de 1,5 a 3 veces el límite superior del rango normal, la dosis recomendada de Irinotecan es 200 mg/m^2 ,
- En pacientes con bilirrubina mas allá de 3 veces el límite superior del rango normal, no deben ser tratados con Irinotecan.

No hay información disponible en pacientes con insuficiencia hepática tratados con terapias combinadas.

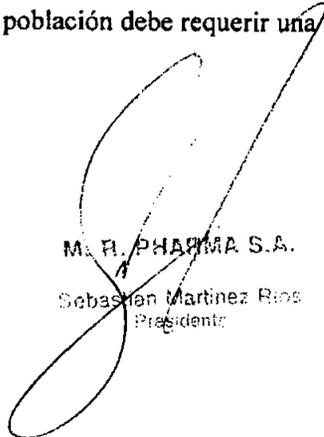
Pacientes con deterioro de la función renal: Irinotecan no está recomendado para el uso en pacientes con deterioro de la función renal ya que los estudios en esta población no han sido realizados.

Ancianos: no se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en ancianos. Sin embargo, la dosis debe ser elegida cuidadosamente en esta población debido a la mayor frecuencia de disminución de las funciones biológicas. Esta población debe requerir una vigilancia mas intensa.



M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio
Ingeniero Técnico
M.N. 12337 - C.P. 14017



M.R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
Presidente

**CONTRAINDICACIONES:**

- Enfermedad inflamatoria crónica intestinal y/o obstrucción intestinal.
- Historia de reacciones de hipersensibilidad grave a Irinotecan clorhidrato trihidrato o a uno de los excipientes.
- Embarazo y Lactancia.
- Bilirubina mayor a 3 veces el límite superior del rango normal intestinal.
- Falla grave de la médula ósea.
- OMS estado funcional > 2
- Uso concomitante con la hierba de San Juan.

Para contraindicaciones adicionales de cetuximab o bevacizumab o capecitabina, consulte a la ficha de producto para estos medicamentos.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO:

Todo medicamento cuyo principio activo sea Irinotecan, es susceptible de producir los efectos aquí mencionados..
Irinotecan debe ser administrado únicamente por un médico oncólogo.

Dada la naturaleza e incidencia de los eventos adversos, Irinotecan se prescribirá únicamente en los siguientes casos después de que se han ponderado los beneficios esperados contra los posibles riesgos terapéuticos:

- En pacientes que presentan un factor de riesgo, particularmente aquellos con un estado funcional = 2 (OMS)
- Cuando se considera que los pacientes no pueden seguir las recomendaciones relativas al manejo de los eventos adversos (necesidad de tratamiento antidiarreico inmediato y prolongado combinado con la alta ingesta de líquidos al inicio de la diarrea tardía). Se recomienda estricta supervisión hospitalaria para estos pacientes.

Cuando Irinotecan se usa en monoterapia, se prescribe generalmente con el esquema de dosis cada 3 semanas. Sin embargo, el esquema de dosis semanal puede ser considerado

M.M. PHARMA S.A.

Marcos Angel Di Gregorio
 Director Técnico
 M.N. 42319 - M.P. 14.187

M. R. PHARMA S.A.

Sebastían Martínez Fros
 Presidente



en pacientes que pueden necesitar un seguimiento mas estrecho o que están en riesgo particular de neutropenia grave.

Diarrea tardía

Los pacientes deben ser conscientes del riesgo de diarrea tardía que ocurre luego de las 24 horas de la administración de Irinotecan y en cualquier momento antes del próximo ciclo. En monoterapia, el tiempo medio de inicio de la primera deposición líquida fue en el quinto día luego de la infusión de irinotecan. Los pacientes deben informar rápidamente de su ocurrencia al médico y comenzar inmediatamente el tratamiento adecuado.

Los pacientes con un mayor riesgo de diarrea son aquellos que tuvieron una radioterapia abdominal/pélvica previa, aquellos con hiperleucocitosis basal, aquellos con estado funcional ≥ 2 y las mujeres. Si no se trata apropiadamente, la diarrea puede ser mortal, especialmente si el paciente es concomitantemente neutropénico.

Tan pronto como la primera deposición líquida aparece, el paciente debe comenzar a beber grandes volúmenes de bebidas que contengan electrolitos y debe iniciar inmediatamente un tratamiento antidiarreico adecuado. Este tratamiento antidiarreico será prescripto por el departamento donde ha sido administrado Irinotecan. Después de salir del hospital, los pacientes deben conseguir los medicamentos prescritos para que puedan tratar la diarrea tan pronto como esta ocurre. Además, deben informar a su medico cuando la diarrea esta ocurriendo.

El tratamiento antidiarreico actualmente recomendado consiste en altas dosis de loperamida (4 mg para la primera toma y luego 2 mg cada 2 horas). Esta terapia debe continuar por 12 horas después de la ultima deposición líquida y no debe ser modificado. En ningún caso se debe administrar loperamida por más de 48 horas consecutivas a estas dosis, debido al riesgo íleo paralítico, ni por menos de 12 horas.

Además del tratamiento antidiarreico, cuando la diarrea esta asociada con neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 500 celulas/ mm^3), se debe dar un antibiótico profiláctico de amplio espectro.

Se recomienda hospitalización para el manejo de la diarrea, además del tratamiento antibiótico, en los siguientes casos:

- Diarrea asociada con fiebre,
- Diarrea grave (que requiere hidratación intravenosa),

M.I.C. PHARMA S.A.

Marcos Abel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12345 M.P. 14.187

M.I.C. PHARMA S.A.

Abastian Martinez Rios
Presidente



- Diarrea persistente luego de las 48 horas siguientes a la iniciación de la terapia de loperamida en altas dosis.

No se debe dar loperamida profilácticamente, incluso en pacientes que han experimentado diarrea tardía en ciclos previos.

En pacientes que han experimentado diarrea grave, se recomienda una reducción de la dosis para ciclos subsiguientes.

Hematología

Se recomienda un monitoreo semanal de recuento sanguíneo durante el tratamiento con Irinotecan. Los pacientes deben ser conscientes del riesgo de neutropenia y la importancia de la fiebre. La neutropenia febril (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ y recuento de neutrófilos $\leq 1,000$ células/ mm^3) debe ser urgentemente tratada en el hospital con antibióticos intravenosos de amplio espectro.

En pacientes que han experimentado eventos hematológicos severos, se recomienda una reducción de la dosis para la subsiguiente administración.

Hay un mayor riesgo de infecciones y toxicidad hematológica en pacientes con diarrea severa. En estos pacientes se debe realizar un recuento completo sanguíneo.

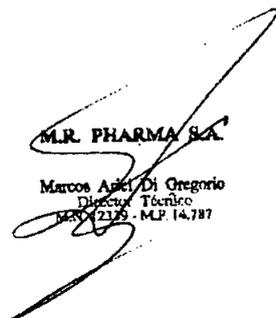
Insuficiencia hepática

Deben realizarse ensayos de la función hepática basal y antes de cada ciclo.

Debe llevarse a cabo un monitoreo semanal de recuentos de sangre completos en pacientes con rango de bilirrubina de 1,5 a 3 veces el límite superior del rango normal debido a una disminución del clearance de irinotecan y por lo tanto incremento del riesgo de hematotoxicidad en esta población.

Nauseas y vómitos

Se recomienda un tratamiento profiláctico con antieméticos antes de cada tratamiento con Irinotecan. Han sido reportados frecuentemente nauseas y vómitos. Los pacientes con vómitos asociados a una diarrea tardía deben ser hospitalizados tan pronto como sea posible para su tratamiento.


M.R. PHARMA S.A.
Marcos Abel Di Gregorio
Directo Técnico
M.P. 14.787


M.R. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Ríos
Asistente



Síndrome colinérgico agudo

Si aparece el síndrome colinérgico agudo (definido como diarrea temprana y varios otros síntomas como sudoración, calambres abdominales, lagrimeo, miosis y salivación) se debe administrar sulfato de atropina (0,25 mg subcutáneamente) a menos que este clínicamente contraindicada. Se debe tener precaución en pacientes con asma. En pacientes que experimentaron síndrome colinérgico agudo y severo, se recomienda el uso profiláctico de sulfato de atropina en dosis posteriores de Irinotecan.

Trastornos respiratorios

La enfermedad pulmonar intersticial que se presenta como infiltrados pulmonares es poco común durante la terapia con Irinotecan. La enfermedad pulmonar intersticial puede ser fatal. Los factores de riesgo posiblemente asociados al desarrollo de la enfermedad pulmonar intersticial incluyen el uso de drogas pneumotóxicas, radioterapia y factores de estimulación de colonias. Los pacientes con factores de riesgo deben ser monitoreados de cerca para síntomas respiratorios, antes y durante la terapia con Irinotecan.

Ancianos

La selección de dosis con irinotecan debe ser cautelosa en esta población, debido a la mayor frecuencia de las funciones biológicas disminuidas, en particular la función hepática.

Pacientes con obstrucción intestinal

Los pacientes no deben tratarse con irinotecan hasta la resolución de la obstrucción intestinal.

Pacientes con Función Renal Deteriorada

Los estudios en esta población no se han realizado.

Otros

Dado que este medicamento contiene sorbitol, no es adecuado en la intolerancia hereditaria a la fructosa. Casos infrecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o falla circulatoria han sido observados en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociados a diarrea y/o vómitos, o sepsis.

PHARMA S.A.

Marcos Abel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 2299 - M.P. 14.787

PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Ríos
Presidente



Deben tomarse medidas anticonceptivas durante y por lo menos tres meses después de la cesación de la terapia.

La administración concomitante de Irinotecan con un inhibidor potente (ej. ketoconazol) o inductor (ej. rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, hierba de San Juan) de la CYP3A4 puede alterar el metabolismo de irinotecan y debe evitarse.

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE IRINOTECAN

La interacción entre irinotecan y agentes bloqueantes neuromusculares no puede descartarse, dado que el irinotecan tiene actividad anticolinesterasa. Los medicamentos con actividad anticolinesterasa pueden prolongar los efectos del bloqueo neuromuscular de suxametonio y el bloqueo neuromuscular de drogas no despolarizantes puede ser antagonizado.

Varios estudios han demostrado que la administración concomitante de drogas anticonvulsivantes inductoras de CYP3A (ej. carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) conducen a una reducción en la exposición a Irinotecan, SN-38 y glucurónido de SN-38 y reducción de los efectos farmacodinámicos. Los efectos de tales drogas anticonvulsivantes fue reflejado por una disminución en ABC (área bajo la curva) de SN-38 y glucurónido de SN-38 por 50% ó mas. Además de la inducción de las enzimas del citocromo P450 3A4, la glucuronidación aumentada y la excreción biliar aumentada puede jugar un rol en la reducción de la exposición a irinotecan y sus metabolitos.

Un estudio ha mostrado que la co-administración de ketoconazol dio lugar a una disminución en el ABC de APC de 87% y en un incremento en el ABC de SN-38 del 109% en comparación al Irinotecan administrado solo.

Se debe tener precaución en los pacientes que toman al mismo tiempo drogas inhibitorias (ej. ketoconazol) o inductoras (ej. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) del metabolismo de drogas por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de Irinotecan con un inhibidor/inductor de esta vía metabólica puede alterar el metabolismo de Irinotecan y debe ser evitado.

En un pequeño estudio farmacocinético (n = 5), en el cual 350 mg/m² de irinotecan fueron co-administrados con 900 mg de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), se

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Arjés Di Gregorio
Químico Técnico
C.I. 2239 - M.F. 14717

PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Ríos
Presidente



observó una disminución de un 42% en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de Irinotecan, SN-38.

La hierba de San Juan disminuye los niveles plasmáticos de SN-38. Como resultado, la hierba de San Juan no debe ser administrada con irinotecan.

La coadministración de 5-fluorouracilo/Leucovorina en el régimen de combinación no modifica la farmacocinética del Irinotecan.

No hay evidencia de que el perfil de seguridad de irinotecan está influenciado por cetuximab o viceversa.

Los pacientes que desarrollaron diarrea severa, leucopenia, o neutropenia con la combinación de bevacizumab e Irinotecan, deben hacer ajuste de dosis de irinotecan de acuerdo a lo especificado en "Posología y método de administración".

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo:

No hay información sobre el uso de irinotecan en mujeres embarazadas.

El Irinotecan ha demostrado ser embriotóxico, fetotóxico y teratogénico en conejos y ratas. Por lo tanto, el Irinotecan no debe ser usado durante el embarazo.

Mujeres en edad fértil:

Las mujeres en edad fértil, que recibieron Irinotecan, deben evitar quedar embarazadas e informar inmediatamente al médico tratante si esto ocurriese.

Lactancia:

No se ha determinado si el Irinotecan se excreta en leche humana. En consecuencia, debido al potencial de reacciones adversas en los lactantes, la lactancia debe interrumpirse mientras dure la terapia con irinotecan.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

Los pacientes deben ser advertidos acerca de la posibilidad de mareos o alteraciones visuales, las cuales pueden ocurrir dentro de las 24 horas siguientes a la administración

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ángel Di Gregorio
Director Técnico
M.P. 12339 - M.P. 10 10*

M. H. PHARMA S.A.

Sebastian Martínez Flores
Presidente



de Irinotecan, y deben ser aconsejados de no manejar u operar maquinaria si estos síntomas ocurren.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas detalladas en esta sección se refieren a Irinotecan. No hay evidencia que el perfil de seguridad de Irinotecan sea influenciado por cetuximab o viceversa. Fueron reportadas reacciones adversas adicionales a las esperadas con cetuximab (tales como erupción acneiforme 88%). Para información de las reacciones adversas de irinotecan en combinación con cetuximab, solo consulte al prospecto de cetuximab.

Para información de las reacciones adversas de irinotecan en combinación con bevacizumab, consulte al prospecto del producto bevacizumab.

Las reacciones adversas de drogas reportadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecan además de los observados con monoterapia de capecitabina o los observados en una mayor frecuencia de agrupación comparado con monoterapia de capecitabina incluyen: *Muy comunes, todos los grados de reacciones adversas de drogas:* trombosis/embolia; *Comunes, todos los grados de reacciones adversas de drogas:* reacción de hipersensibilidad, isquemia cardíaca/ infarto; *Comunes, grado 3 y grado 4 de reacciones adversas de drogas:* neutropenia febril. Para información completa de las reacciones adversas de capecitabina, consulte al resumen de las características del producto de capecitabina.

Las reacciones adversas de drogas de grado 3 y grado 4 reportadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecan y bevacizumab además de las observadas con monoterapia de capecitabina o las observadas en una mayor frecuencia de agrupación comparado con monoterapia de capecitabina incluyen: *Comunes, grado 3 y grado 4 de reacciones adversas de drogas:* neutropenia, trombosis/ embolia, hipertensión e isquemia cardíaca/ infarto. Para información completa de las reacciones adversas de capecitabina y bevacizumab, consulte a los respectivos resúmenes de las características del producto de capecitabina y bevacizumab.

Las siguientes reacciones adversas consideradas para ser posible o probablemente relacionadas a la administración de Irinotecan han sido reportadas de un total de 765 pacientes a la dosis recomendada de 350 mg/ m² en monoterapia, y de 145 pacientes tratados con Irinotecan en terapia de combinación con 5FU/LE cada 2 semanas calendario a la dosis recomendada de 180 mg/ m².

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.P. 12319 - M.P. 14.787

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Márquez Billo
Presidente



Trastornos gastrointestinales

Diarrea tardía

La diarrea (cuando ocurre pasadas las 24 horas después de la administración) es una toxicidad limitante de dosis de Irinotecan.

En monoterapia:

La diarrea grave fue observada en 20 % de pacientes que siguen las recomendaciones para el manejo de la diarrea. De los ciclos evaluables, 14% presentaron diarrea grave. El tiempo medio de inicio de la primera deposición líquida fue en el quinto día después de la infusión de Irinotecan.

En terapia combinada:

La diarrea grave fue observada en 13,1 % de pacientes que siguen las recomendaciones para el manejo de la diarrea. De los ciclos evaluables, 3.9 % presentaron diarrea grave. Han sido reportados casos poco frecuentes de colitis pseudomembranosa, uno de los cuales ha sido documentado bacteriológicamente (*Clostridium difficile*).

Náuseas y vómitos

En monoterapia:

Las náuseas y vómitos fueron severos en aproximadamente 10% de los pacientes tratados con antieméticos.

En terapia combinada:

Una menor incidencia de náuseas y vómitos severos fue observada (2,1% y 2,8% de pacientes respectivamente).

Deshidratación

Han sido reportados episodios de deshidratación comúnmente asociados con diarrea y/o vómitos.

Casos infrecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o falla cardio-circulatoria han sido observados en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociada con diarrea y/o vómitos.

M.P. PHARMA S.A.

Mircea Petri Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12339 - M.P. 14.787

M. B. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
Presidente



Otros trastornos gastrointestinales

Se ha observado constipación relativa a irinotecan y/o loperamida compartida entre:

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

Fueron reportados casos infrecuentes de obstrucción intestinal, ileo, o hemorragia gastrointestinal y casos raros de colitis, incluyendo tiflitis, colitis isquémica y ulcerativa. Se reportaron raros casos de perforación intestinal. Otros efectos leves incluyen anorexia, dolor abdominal y mucositis.

Casos raros de pancreatitis sintomática o asintomática han sido asociados con la terapia de irinotecan.

Trastornos de sangre

La neutropenia es un efecto tóxico dosis limitante. La neutropenia fue reversible y no acumulativa. La concentración de neutrófilos mas baja plasmática (nadir) es alcanzada a los 8 días sea cual sea el uso, en monoterapia o terapia combinada.

En monoterapia:

Fue observada neutropenia en el 78.7% de los pacientes y fue severa (recuento de neutrófilos < 500 células/mm³) en 22.6% de los pacientes. De los ciclos evaluables, el 18% tuvo un recuento de neutrófilos por debajo de 1,000 células/mm³ incluyendo el 7.6 % con un recuento de neutrófilos < 500 células/mm³.

La recuperación total por lo general se alcanza el día 22.

Fue reportada fiebre con neutropenia severa en el 6.2 % de los pacientes y en el 1.7 % de los ciclos.

Episodios infecciosos ocurrieron en aproximadamente el 10.3% de los pacientes (2.5% de los ciclos) y fueron asociados con neutropenia severa en aproximadamente 5.3% de los pacientes (1.1% de los ciclos), y resultó en muerte en dos casos.

En aproximadamente 58.7% de los pacientes (8% con hemoglobina < 8 g/dl y 0.9% con hemoglobina < 6.5 g/dl) se reportó anemia.

Fue observada trombocitopenia ($< 100,000$ células/mm³) en 7.4% de los pacientes y 1.8% de los ciclos con 0.9% con recuento de plaquetas $\leq 50,000$ células/mm³ y 0.2% de los ciclos.

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Aníbal Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12319 - 16 474.787

M.R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Ríos
Presidente



Casi todos los pacientes mostraron una recuperación el día 22.

En terapia combinada:

Se observó neutropenia en el 82.5% de los pacientes y fue severa (recuento de neutrófilos < 500 células/mm³) en 9.8% de los pacientes.

De los ciclos evaluables, el 67.3% tuvo un recuento de neutrófilos por debajo de 1,000 células/mm³ incluyendo el 2.7 % con un recuento de neutrófilos < 500 células/mm³.

La recuperación total por lo general fue alcanzada dentro de los 7 a 8 días.

Fiebre con neutropenia severa fue reportada en el 3.4 % de los pacientes y en el 0.9 % de los ciclos.

Ocurrieron episodios infecciosos en aproximadamente el 2% de los pacientes (0.5% de los ciclos) y fueron asociados con neutropenia severa en aproximadamente 2.1% de los pacientes (0.5% de los ciclos), y resultó en 1 caso de muerte.

En aproximadamente 97.2% de los pacientes (2.1% con hemoglobina < 8 g/dl) se reportó anemia.

Fue observada trombocitopenia ($< 100,000$ células/mm³) en 32.6% de los pacientes y 21.8% de los ciclos. No se ha observado trombocitopenia severa ($< 50,000$ células/mm³)

Un caso de trombocitopenia periférica con anticuerpos antiplaquetas se ha reportado en la experiencia post-comercialización.

Infecciones e Infestaciones

Casos infrecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o falla cardio-circulatoria han sido observados en pacientes que experimentaron sepsis.

Trastornos generales y reacciones del sitio de infusión

Síndrome colinérgico agudo

Se observó síndrome colinérgico agudo severo transitorio en el 9% de los pacientes tratados en monoterapia y en el 1.4% de los pacientes tratados en terapia combinada. Los principales síntomas fueron definidos como diarrea temprana y varios otros síntomas tales como dolor abdominal, conjuntivitis, rinitis, hipotensión, vasodilatación, sudoración, escalofríos, malestar general, mareos, alteraciones visuales, miosis, lagrimeo y salivación aumentada que ocurren durante o dentro de las primeras 24 horas después de la infusión de Irinotecan. Estos síntomas desaparecen luego de la administración de atropina.

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
C.I. 14.717

M.R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
Presidente



La astenia fue severa en menos del 10% de los pacientes tratados en monoterapia y en el 6.2% de los pacientes tratados en terapia de combinación. La relación casual con Irinotecan no se ha establecido claramente. Fiebre en ausencia de infección y sin neutropenia concomitante severa, ocurrió en el 12% de los pacientes tratados en monoterapia y en el 6.2% de los pacientes tratados en terapia combinada.

Se han reportado reacciones leves en el lugar de infusión, aunque poco frecuentes.

Trastorno Cardíaco

Fueron reportados casos raros de hipertensión, durante o después de la infusión.

Trastorno Respiratorio

Durante la terapia con Irinotecan, es poco común la enfermedad pulmonar intersticial, que se presenta como infiltrados pulmonares. Se han reportado efectos tempranos tales como la disnea.

Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo

Fue muy frecuente y reversible la alopecia. Se han reportado reacciones cutáneas leves aunque poco frecuentes.

Trastornos del Sistema Inmune

Se han reportado reacciones alérgicas leves poco frecuentes y raros casos de reacciones anafilácticas/ anafilactoides.

Trastornos musculoesqueléticos

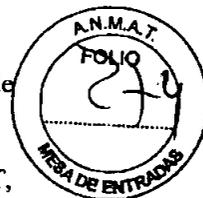
Se han reportado efectos tempranos tales como contracción muscular o calambres y parestesia.

Ensayos de Laboratorio

En monoterapia, se observaron aumentos transitorios y leves a moderados en niveles séricos de las transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubina, en el 9.2%, 8.1% y 1.8% de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepática progresiva.

U.K. PHARMA S.A.
 Marcos Abel Di Gregorio
 Director Técnico
 1998 M.P. 19-007

U.K. PHARMA S.A.
 Sebastián Martínez Ríos
 Presidente



Se observaron aumentos transitorios y leves a moderados de los niveles séricos de creatinina en 7.3% de los pacientes.

En terapia combinada, se observaron niveles séricos (grado 1 y 2) transitorios de SGPT, SGOT, fosfatasa alcalina o bilirrubina, en el 15%, 11%, 11% y 10% de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepática progresiva. Fueron observados grado 3 transitorios en 0%, 0%, 0% y 1% de los pacientes respectivamente. No fueron observados grado 4.

Muy raramente se han reportados aumentos de amilasa y/o lipasa.

Han sido reportados raros casos de hipopotasemia e hiponatremia en su mayoría relacionados con diarrea y vómitos.

Trastornos del Sistema Nervioso

Ha habido reportes post-comercialización muy raros de trastornos transitorios del habla asociados con infusiones de Irinotecan.

Periodo de validez

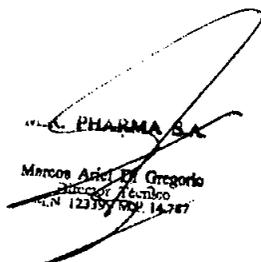
El periodo de validez de los viales cerrados es de 24 meses.

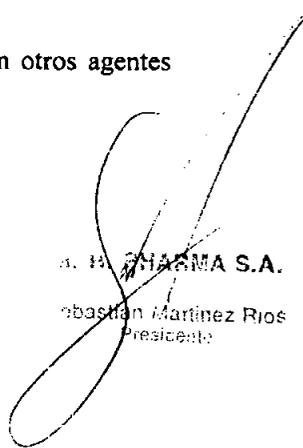
La solución de Irinotecan debe usarse inmediatamente después de la reconstitución, ya que no contiene conservante antibacterial. Si la reconstitución y dilución se realizan bajo estrictas condiciones asépticas (ej. Flujo laminar de aire), la solución de Irinotecan (infusión completa) debe usarse dentro de las 12 horas a temperatura ambiente o 24 horas si fue almacenada entre 2 – 8 °C después de la primera rotura.

Se recomienda, sin embargo, que con el fin de reducir los riesgos microbiológicos, las soluciones de infusión deben prepararse inmediatamente antes de su uso y la infusión debe comenzar tan pronto como sea posible después de la preparación. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2-8 °C, a menos que la reconstitución/ dilución haya tenido lugar bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

Modo de administración

Irinotecan debe ser preparado y manipulado con precaución, como con otros agentes antineoplásicos. Es necesario el uso de gafas, mascarar y guantes.


 PHARMA S.A.
 Marcos Ariel Di Gregorio
 Director Técnico
 C.I.N. 123197 102 14 787


 PHARMA S.A.
 Sebastián Martínez Ríos
 Presidente

2627



Si la solución de Irinotecan o la solución de infusión entrase en contacto con la piel, lavar inmediata y abundantemente con agua y jabón. Si la solución de Irinotecan o la solución de infusión entrase en contacto con las membranas mucosas, lavar inmediatamente con agua.

Preparación para la administración de infusión intravenosa

Al igual que con cualquier medicamento inyectable, LA SOLUCION DE IRINOTACAN DEBE SER PREPARADA ASEPTICAMENTE.

Si se observa cualquier precipitado en los viales o luego de la reconstitución, el producto debe desecharse de acuerdo a los procedimientos estándar para agentes citotóxicos.

Retirar asépticamente la cantidad de solución de Irinotecan requerida del vial con una jeringa calibrada e inyectar en una bolsa o botella de infusión de 250 ml conteniendo solución de cloruro de sodio al 0.9% o solución de glucosa al 5%. Luego, la infusión debe mezclarse exhaustivamente por rotación manual.

Disposición:

Todos los materiales utilizados para la dilución y administración deben disponerse de acuerdo a los procedimientos estándar del hospital aplicable a los agentes citotóxicos.

SOBREDOSIS

Han habido reportes de sobredosis con dosis de hasta aproximadamente 2 veces la dosis terapéutica recomendada, que puede ser mortal. Las reacciones adversas más importantes reportadas fueron neutropenia severa y diarrea severa. No hay antídoto conocido para Irinotecan. Cuidados de apoyo máximos deben ser establecidos para prevenir la deshidratación por diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa.

PRESENTACION

IRINOTECAN MR PHARMA 40 mg/2ml: 1, 5, 50 y 100 frasco ampollas (estos dos últimos para uso hospitalario).

IRINOTECAN MR PHARMA 100 mg/5ml: 1, 5, 50 y 100 frasco ampollas (estos dos últimos para uso hospitalario).

M. R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
I.N. 12179 - M.R. 14.787

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Bero
Presidente

2627

CONSERVAR ENTRE 15° Y 30° C Y PROTEGIDO DE LA LUZ.

NO CONGELAR.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

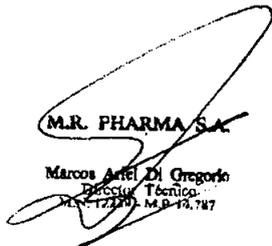
Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas,

Provincia de Buenos Aires. Argentina

Rev. 09-2009


M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12.229, M.D. 12.787


M.R. PHARMA S.A.
Sebastian Martinez Rios
Presidente