

**RESOLUCIÓN No. 2024022730 DE 22 de Mayo de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

**ANTECEDENTES**

Que mediante escrito No. 20191217727 del 06/11/2019, el señor Kamlesh Thakkar, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad AUROBINDO PHARMA COLOMBIA S.A.S con domicilio en Bogotá D.C., solicita la concesión del Registro Sanitario para el producto IRNIZET® 20MG/ML SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN, en la modalidad de IMPORTAR y VENDER, a favor de AUROBINDO PHARMA LIMITED con domicilio en INDIA.

Que mediante escrito No. 20221157889 de 27/07/2022, el señor Arvind Kumar Upadhyay, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad AUROBINDO PHARMA COLOMBIA S.A.S, allega como alcance al radicado inicial solicitud de adición de importador Eugia Pharma Colombia S.A.S.

Que mediante Auto No. 2023013588 de 11/12/2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos le requirió: CVL, BPM de fabricante, Contrato de acondicionamiento del producto, especificaciones de calidad de materias primas, metodología de análisis de producto terminado, estudios de estabilidad y periodo de vida útil del producto y artes.

Que mediante escrito No. 20241036070 de 16/02/2024, el señor Arvind Kumar Upadhyay, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad AUROBINDO PHARMA COLOMBIA S.A.S, allegó respuesta al Auto de requerimiento.

Que mediante escrito No. 20241096016 de 22/04/2024, el señor Arvind Kumar Upadhyay, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad AUROBINDO PHARMA COLOMBIA S.A.S, allega como alcance a la respuesta auto artes de inserto e IPP.

**CONSIDERACIONES DEL DESPACHO**

Frente a la solicitud presentada por el interesado mediante radicado No. 20191217727 del 06/11/2019, respuesta al auto No. 20241036070 de 16/02/2024 y demás anexos al expediente, éste Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante documento No FT055/MH/001/2023 de 25/11/2022, la autoridad sanitaria de Portugal concedió las Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento EUGIA PHARMA SPECIALITIES LIMITED ubicado en Survey No 550 551 and 552, Kolthur Village Shamirpet Madal, Distrito Medchal Malkajgiri, Shamirpet, 5001101, India; como fabricante de preparados asépticos de pequeño volumen, citotóxicos, con vigencia hasta el 25/11/2025.

Que mediante documento No 2023002141 de 20/02/2023, El INVIMA concedió las Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento LOGICALL S.A. ubicado en Carrera 106 Nro. 15a- 25 Manzana 9 Bodega 16 Zona Franca Fontibón, Bogotá D.C.; como acondicionador de medicamentos no estériles en todas las formas farmacéuticas, con vigencia hasta el 03/03/2026.

Que presentó estudios de estabilidad natural a 30°C +/- 2°C, 75% +/- 5% en tres lotes industriales en envase de vial de vidrio y tapón de goma/caja de cartón, demostrando que el producto es estable en estas condiciones y que la vida útil de almacenamiento del producto a otorgar es de 24 meses. Que una vez el producto es diluido en solución de glucosa al 5% o solución de cloruro de sodio al 0.9% es estable por 72 horas o 28 días cuando se almacena en envases de LDPE o PVC a 5°C o a 30°C y protegido de la luz.

Que la marca nominativa IRNIZET® se encuentra registrada en la clase No. 5 de Productos Farmacéuticos en la Superintendencia de Industria y Comercio, a favor de AUROBINDO PHARMA LIMITED y con vigencia hasta el 27 de mayo de 2030.

República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCIÓN No. 2024022730 DE 22 de Mayo de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Que los artes para el material de empaque y envase allegados mediante el radicado No. 20241036070 de 16/02/2024 folios 334 al 337, cumplen para la presentación de comercialización, cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que una vez revisado el Inserto allegado mediante radicado No. 20241096016 de 22/04/2024 folios 3 a 4 corresponde con la información farmacológica aprobada en el Acta 22 de 2020 SEM numeral 3.4.2, Acta 17 de 2023 SEM numeral 3.1.9. Además, la información técnica que en este se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

Con base en el Decreto 677 de 1995, Acta 22 de 2020 SEM numeral 3.4.2, Acta 17 de 2023 SEM numeral 3.1.9 y demás normas que lo modifican; junto con la Norma Farmacológica No. 6.0.0.0.N10; y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

**RESUELVE**

<b>ARTICULO PRIMERO.</b>	Conceder REGISTRO SANITARIO al
<b>PRODUCTO:</b>	IRNIZET® 20MG/ML SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN
<b>REGISTRO SANITARIO No.:</b>	<b>INVIMA 2024M-0021480</b>
<b>TIPO DE REGISTRO:</b>	IMPORTAR Y VENDER
<b>TITULAR:</b>	AUROBINDO PHARMA LIMITED con domicilio en Plot No. 2, Maitrivihar, Ameerpet, Hyderabad 500 038, India
<b>FABRICANTE:</b>	EUGIA PHARMA SPECIALITIES LIMITED con domicilio en Survey No 550 551 and 552, Kolthur Village Shamirpet Madal, District Medchal Malkajgiri, Shamirpet, 5001101, India
<b>IMPORTADOR:</b>	AUROBINDO PHARMA COLOMBIA S.A.S con domicilio en Calle 100 No. 17a-36 oficina 1003 en Bogotá D.C. EUGIA PHARMA COLOMBIA S.A.S con domicilio en Calle 100 No. 17a-36 oficina 1003 en Bogotá D.C.
<b>ACONDICIONADOR:</b>	LOGICALL S.A. con domicilio en Carrera 106 Nro. 15a- 25 Manzana 9 Bodega 16 Zona Franca Fontibón, Bogotá D.C.
<b>CONDICION DE VENTA:</b>	CON FORMULA FACULTATIVA
<b>FORMA FARMACEUTICA:</b>	SOLUCIÓN INYECTABLE
<b>VIAS DE ADMINISTRACION:</b>	INTRAVENOSA
<b>PRINCIPIOS ACTIVOS:</b>	Cada ml de solución contiene: IRINOTECAN 20 mg
<b>PRESENT. COMERCIAL:</b>	Caja con 1 Vial de vidrio tipo I con tapón de goma de bromobutilo gris y sellado con sello de aluminio con disco de polipropileno por 2 mL (40 mg/2mL) Caja con 1 Vial de vidrio tipo I con tapón de goma de bromobutilo gris y sellado con sello de aluminio con disco de polipropileno por 5 mL (100 mg/ 5mL) Caja con 1 Vial de vidrio tipo I con tapón de goma de bromobutilo gris y sellado con sello de aluminio con disco de polipropileno por 15 mL (300 mg/ 15 mL) Caja con 1 Vial de vidrio tipo I con tapón de goma de bromobutilo gris y sellado con sello de aluminio con disco de polipropileno por 25 mL (500 mg/25 mL)
<b>INDICACIONES:</b>	Tratamiento de segunda línea en cáncer de colon o recto en pacientes cuya enfermedad haya reiniciado o progresado luego de la quimioterapia previa basada en 5 –fluorouracilo. Tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico, en terapia combinada con 5-fu y leucovorina.

**RESOLUCIÓN No. 2024022730 DE 22 de Mayo de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

**CONTRAINDICACIONES:**

- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica y / u obstrucción intestinal.
- Lactancia.
- Bilirrubina > 3 veces el límite superior del rango normal.
- Falla severa de la médula ósea.
- Estado de desempeño de la OMS > 2.
- Uso concomitante con hierba de San Juan.
- Vacunas vivas atenuadas.

El Irinotecan está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o a sus excipientes.

Coadministración de Irinotecan con antifúngicos tipo azoles.

**PRECAIONES Y  
ADVERTENCIAS:**

Administración.

El Irinotecan solamente se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer. El manejo adecuado de las complicaciones solo es posible, cuando se puede acceder fácilmente al diagnóstico adecuado e instalaciones para el tratamiento.

El Irinotecan se prescribirá solamente en los siguientes casos, después de haber sopesado los beneficios esperados contra los posibles riesgos terapéuticos:

- En pacientes que presenten un factor de riesgo, particularmente aquellos con un estatus de desempeño de la OMS = 2.
- En raras circunstancias donde se considere improbable que los pacientes cumplan las recomendaciones relativas al manejo de los eventos adversos (necesidad de un tratamiento antidiarreico inmediato y prolongado, combinado con ingesta alta de líquidos al inicio de diarrea tardía). Para estos pacientes se recomienda una supervisión hospitalaria estricta.

Síntomas colinérgicos.

Los pacientes pueden tener síntomas colinérgicos de rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor (vasodilatación), bradicardia e hiperperistaltismo intestinal que cause calambres abdominales y diarrea temprana (es decir, la diarrea que ocurra generalmente durante o dentro de 8 horas de la administración del Irinotecan. Se cree que estos síntomas, que se pueden observar durante o poco después de la infusión del Irinotecan están relacionados con la actividad anticolinérgica del Irinotecan inalterado y se espera que ocurran más frecuentemente con las dosis más altas de Irinotecan. Se debe considerar la administración terapéutica o profiláctica de 0,25 a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea (a menos que esté contraindicada), en los pacientes que experimenten síntomas colinérgicos.

Extravasación.

Aunque el Irinotecan no es conocido como vesicante, se debe tener cuidado de evitar la extravasación y se debe vigilar el sitio de la infusión para detectar signos de inflamación. Si ocurre extravasación, se recomienda flujo copioso en el sitio y aplicar hielo.

Hepáticas.

En estudios clínicos se observaron anomalías de las enzimas hepáticas grado 3 ó 4, de los Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés), en menos del 10% de los pacientes. Estos eventos ocurren típicamente en los pacientes con metástasis hepáticas conocidas y no están claramente relacionadas con el Irinotecan.

Hematológicas.

**RESOLUCIÓN No. 2024022730 DE 22 de Mayo de 2024**  
***Por la cual se concede un Registro Sanitario***

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Comúnmente el Irinotecan causa neutropenia, leucopenia y anemia, algunas de las cuales pueden ser severas y por ello no se debe usar en pacientes con insuficiencia severa de la médula ósea. La trombocitopenia seria es poco común. En los estudios clínicos, la frecuencia de neutropenia grado 3 y 4 del NCI fue significativamente mayor en los pacientes que habían recibido previamente irradiación pélvica/abdominal, que en los pacientes que no habían sido expuestos a esta irradiación. Los pacientes con niveles basales de bilirrubina sérica total de 1,0 mg/dL o más, también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de neutropenia grado 3 ó 4 en el primer ciclo de la terapia, que los pacientes con niveles de bilirrubina por debajo de 1,0 mg/dL. No hubo diferencias significativas entre la edad y el sexo en la frecuencia de neutropenia grado 3 ó 4.

La fiebre neutropénica (neutropenia recurrente grado 4 del NCI y fiebre grado  $\geq 2$ ), ocurrió en menos del 10% de los pacientes en los estudios clínicos; sin embargo, en los pacientes tratados con irinotecan se han reportado muertes por sepsis después de neutropenia severa. Las complicaciones neutropénicas se deben manejar con rapidez y con soporte antibiótico. Si ocurre fiebre neutropénica, o si el recuento absoluto de neutrófilos cae por debajo de 1.000/mm<sup>3</sup>, se debe suspender temporalmente la terapia con Irinotecan. La dosis de Irinotecan se debe disminuir, si ocurre neutropenia clínicamente significativa.

Pacientes con Actividad Reducida de UGT1A1.

La conversión metabólica de irinotecan al metabolito activo SN-38 está mediada por las enzimas carboxilesterasas y ocurre principalmente en el hígado. Posteriormente el SN-38 se somete a conjugación para formar el metabolito glucurónido inactivo SN-38G. Esta reacción de glucuronidación está mediada principalmente por uridina difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1), la cual es codificada por el gen UGT1A1. El gen UGT1A1 es altamente polimórfico, lo que conlleva a capacidades metabólicas variables entre individuos. Una variación específica del gen UGT1A1 incluye un polimorfismo en la región del activador conocida como el alelo variante UGT1A1 28. Esta variante y otras deficiencias congénitas en la expresión de UGT1A1 (como por ejemplo el síndrome de Crigler-Najjar y el síndrome de Gilbert) se han asociado con la reducción de la actividad enzimática y el aumento en la exposición sistémica a SN-38. Se han observado mayores concentraciones plasmáticas de SN-38 en individuos que son homocigóticos para el alelo UGT1A1\*28 (llamado también genotipo UGT1A1 7/7) con respecto a los pacientes que tienen uno o dos alelos naturales.

Otro polimorfismo específico del gen UGT1A1 (que reduce la actividad de esta enzima) es una mutación sin sentido conocida como variante UGT1A1\*6.

Los pacientes con variantes UGT1A1\*28 o \*6 (especialmente si son homocigotos) tienen un mayor riesgo de experimentar eventos adversos como neutropenia y diarrea. Se debe considerar una dosis inicial reducida de irinotecán para pacientes homocigotos. Además, los pacientes homocigotos y heterocigotos \*28 y \*6 deben ser monitoreados de cerca para detectar neutropenia y diarrea.

La reducción exacta de la dosis inicial en esta población de pacientes no se ha establecido y cualquier modificación posterior de la dosis se debe basar en la tolerancia de cada paciente al tratamiento.

Para identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar neutropenia y diarrea, la genotipificación de UGT1A1 puede ser útil. Más en detalle, la

**RESOLUCIÓN No. 2024022730 DE 22 de Mayo de 2024**  
***Por la cual se concede un Registro Sanitario***

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

genotipificación de UGT1A1\*28 puede ser útil en caucásicos, africanos y latinos, UGT1A1\*6 en asiáticos orientales y UGT1A1\*28 y \*6 combinados en chinos y japoneses, ya que estas son las poblaciones en las que estas variantes son más prevalentes.

Reacciones de hipersensibilidad.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides severas.

Efectos inmunosupresores/ Aumento de la susceptibilidad a las Infecciones.

La administración de vacunas vivas o atenuadas en pacientes inmunocomprometidos a causa de tratamiento agentes quimioterapéuticos tales como el Irinotecan, puede generar infecciones graves o fatales. Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas en pacientes que estén recibiendo Irinotecan. Se puede administrar vacunas muertas o inactivas, sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede estar disminuida.

Diarrea tardía.

La diarrea tardía (que generalmente ocurre después de más de ocho horas de la administración del Irinotecan) puede ser prolongada, causar deshidratación y desequilibrio electrolítico y poner en peligro la vida -. En los estudios clínicos que utilizaron el régimen de dosificación cada tres semanas, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue de 5 días, después de la infusión del irinotecan. En los estudios clínicos que evaluaron el régimen de dosificación semanal, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue de 11 días, después de la administración del irinotecan. Para los pacientes que empezaron el tratamiento con una dosis semanal de 125 mg/m<sup>2</sup> y que experimentaron diarrea tardía grado 3 ó 4, la mediana de la duración de todo el episodio de diarrea fue 7 días. Los resultados de un estudio prospectivo del régimen de dosificación semanal no evidenciaron ninguna diferencia en la tasa de diarrea tardía en los pacientes con  $\geq 65$  años, que los pacientes de  $< 65$  años. Sin embargo, los pacientes  $\geq 65$  años se deben controlar de cerca debido al mayor riesgo de diarrea tardía observado en esta población. Se ha observado ulceración del colon, algunas veces con sangrado, en asociación con la diarrea inducida por el irinotecan.

La diarrea tardía se debe tratar inmediatamente con Loperamida, al presentarse el primer episodio de heces amorfas o sueltas, o en el momento de iniciarse movimientos intestinales más frecuentes que los normalmente esperados para el paciente. El régimen de dosificación recomendado para la loperamida es de 4 mg en el momento de iniciarse la diarrea tardía y posteriormente 2 mg cada 2 horas, hasta que el paciente esté sin diarrea por lo menos 12 horas. Durante la noche, el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. No se recomienda el uso de loperamida por más de 48 horas consecutivas en esas dosis, por el riesgo de íleo paralítico, pero tampoco por menos de 12 horas. No se recomienda la premedicación con loperamida. Los pacientes con diarrea severa deben ser monitoreados cuidadosamente y se les debe administrar reemplazo de líquidos y electrolitos si se deshidratan, así como soporte antibiótico si desarrollan íleo, fiebre o neutropenia severa. Además del tratamiento con antibióticos, se recomienda hospitalización para el tratamiento de la diarrea, en los siguientes casos:

- Diarrea asociada con fiebre,
- Diarrea severa (que requiere hidratación intravenosa),
- Pacientes con vómito asociado a la diarrea demorada (o sea, tardía),

**RESOLUCIÓN No. 2024022730 DE 22 de Mayo de 2024**  
***Por la cual se concede un Registro Sanitario***

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

- Diarrea que persista por más de 48 horas, después de la iniciación de una terapia con dosis altas de loperamida.

Después del primer tratamiento, se deben retrasar los tratamientos semanales subsiguientes de quimioterapia de los pacientes, hasta que su función intestinal retorne a un nivel pretratamiento durante 24 horas por lo menos, sin necesidad de medicación antidiarreica. Si ocurre diarrea grado NCI 2, 3 ó 4, se deben disminuir las dosis subsiguientes del irinotecan dentro del ciclo en curso.

Enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/u obstrucción intestinal.

Los pacientes no se deben tratar con Irinotecan, hasta la resolución de la obstrucción intestinal.

Nausea y Vómito.

El Irinotecan es emetogénico. La náusea y el vómito pueden ser severos y usualmente ocurren durante o poco después de la infusión del Irinotecan. Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con agentes antieméticos. Los agentes antieméticos se deben administrar el mismo día del tratamiento, empezando por lo menos 30 minutos antes de la administración del Irinotecan. Además, los médicos deben considerar prescribir a sus pacientes un régimen antiemético para uso subsiguiente, según se requiera. Los pacientes con vómito asociado a diarrea demorada (o sea, tardía), deben ser hospitalizados lo más pronto posible para tratamiento.

Neurológicas.

Se ha observado mareo, que algunas veces podría representar una evidencia sintomática de hipotensión ortostática en los pacientes con deshidratación.

Renales.

Se han observado aumentos en los niveles de creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre. Hubo casos de insuficiencia renal aguda. Generalmente estos eventos se han atribuido a la deshidratación relacionada con náuseas, vómito o diarrea. También se han reportado casos raros de disfunción renal, debida al síndrome de lisis tumoral.

Respiratorias.

Se ha observado disnea grado NCI 3 ó 4. No se sabe en qué grado pudieron haber estado implicadas en la disnea, una malignidad pulmonar u otra enfermedad pulmonar preexistente. En los primeros estudios realizados en Japón, se observó en un pequeño porcentaje de pacientes un síndrome pulmonar que potencialmente pone en peligro la vida, consistente en disnea, fiebre y un patrón reticulonodular en las radiografías de tórax. Fue difícil evaluar la contribución del irinotecan en estos eventos preliminares, porque los pacientes también presentaban tumores pulmonares y algunos de ellos tenían una enfermedad pulmonar no-maligna preexistente.

La enfermedad pulmonar intersticial con manifestación de infiltrados pulmonares es poco común durante el tratamiento con Irinotecan. La enfermedad pulmonar intersticial, puede ser fatal. Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial incluyen una enfermedad pulmonar preexistente, el uso de drogas neumotóxicas, la radioterapia y los factores estimulantes de colonias. Los pacientes con factores de riesgo deben ser monitoreados de cerca para identificar síntomas respiratorios, antes y después del tratamiento con Irinotecan.

Otros. Como este producto contiene sorbitol, es inadecuado en la intolerancia a la fructosa hereditaria.

Poblaciones Especiales

**RESOLUCIÓN No. 2024022730 DE 22 de Mayo de 2024**  
***Por la cual se concede un Registro Sanitario***

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

**Pediátrica.**

La eficacia del Irinotecan en pacientes pediátricos, no se ha establecido. Se evaluaron los resultados de dos estudios abiertos, de un solo grupo de tratamiento. Ciento setenta niños con tumores sólidos refractarios se reclutaron en un estudio de fase 2, donde se infundieron 50 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan durante 5 días consecutivos, cada 3 semanas. El 54 (31,8%) de los pacientes, experimentaron neutropenia Grado 3-4. La neutropenia se vio complicada con fiebre en 15 (8,8%) pacientes. En 35 (20,6%) de los pacientes, se observó diarrea grado 3-4. Este perfil de eventos adversos es comparable al observado en adultos.

En el segundo estudio de fase 2, de 21 niños con rhabdomyosarcoma no tratado anteriormente, se infundieron 20 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan por 5 días consecutivos, en las semanas 0, 1, 3 y 4. Esta terapia de agente único, se continuó con una terapia multimodal. El reclutamiento en la fase de irinotecan como agente único se interrumpió, debido a la alta tasa (28,6%) de enfermedad progresiva y de muertes tempranas (14%). En este estudio, el perfil de eventos adversos fue diferente al observado en adultos; los eventos adversos más significativos de grado 3 o 4, fueron deshidratación experimentada por 6 pacientes (28,6%), asociada con hipopotasemia severa en 5 pacientes (23,8%) e hiponatremia en 3 pacientes (14,3%); adicionalmente, en 5 pacientes (23,8%) se reportó infección de grado 3-4 (entre todos los cursos de terapia e independientemente de la relación causal).

**Geriátrica.**

Para esta población se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, dependiendo del régimen utilizado.

**Insuficiencia Hepática.**

Las pruebas de función hepática deben realizarse al inicio y antes de cada ciclo. La monitorización semanal de los recuentos sanguíneos completos debe realizarse en pacientes con bilirrubina que varía entre 1,5 y 3 veces el LSN debido a la disminución del aclaramiento de irinotecán y por lo tanto, se aumenta el riesgo de hematotoxicidad en esta población. Para pacientes con bilirrubina > 3 veces el LSN).

En pacientes con hiperbilirrubinemia, la depuración del Irinotecan está disminuida y, en consecuencia, aumenta el riesgo de hematotoxicidad. El uso del Irinotecan en pacientes con una concentración de bilirrubina sérica total >3,0 x límite superior normal institucional (LSNI), administrado como agente único con el régimen de dosificación una vez-cada-3- semanas, no se ha establecido. La función hepática debe ser monitoreada antes del inicio del tratamiento y mensualmente, o como esté indicado clínicamente.

**Radioterapia.**

Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal, tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración del Irinotecan. Los médicos deben ser precavidos al tratar a pacientes que hayan tenido irradiación extensa previa. Para esta población se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, dependiendo del régimen utilizado.

**Estatus de desempeño.**

Los pacientes con un estatus de desempeño pobre tienen un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con el Irinotecan. Se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, para los pacientes con un estado de condición física de 2 del Grupo Cooperativo Oncológico del Este

**RESOLUCIÓN No. 2024022730 DE 22 de Mayo de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

(ECOG, siglas en inglés), dependiendo del régimen utilizado. Los pacientes con estatus de desempeño de 3 ó 4, no deben recibir Irinotecan. Entre los pacientes que recibieron irinotecan/5-FU/LV ó 5-FU/LV en los estudios clínicos que compararon a esos agentes, se observaron tasas más altas de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolismo, discontinuación en el primer ciclo de tratamiento y muertes tempranas en los que tuvieron un estatus de desempeño de 2, que en los que tuvieron un status de desempeño de 0 ó 1, en línea base.

Cáncer gástrico.

Los pacientes con cáncer gástrico experimentan aparentemente mayor mielosupresión y otras toxicidades, cuando son tratados con Irinotecan. En estos pacientes se debe considerar una dosis inicial menor.

**FARMACOVIGILANCIA:**

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

**OBSERVACIONES:**

**Medicamento Esencial.** Las contraindicaciones y advertencias, deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y número de lote. El titular, envasador y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener las Buenas Prácticas de Manufactura, y actualizar las especificaciones de producto terminado y materias primas de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del Registro sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto.

Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro sanitario y las normas técnicas y legales previstas en el artículo 79 del Decreto 677 de 1995.

Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

**VIDA UTIL:**

Veinticuatro (24) meses a partir de la fecha de fabricación

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:**

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C en su envase y empaque original. Una vez el producto es diluido en solución de glucosa al 5% o solución de cloruro de sodio al 0.9% es estable por 72 horas o 28 días cuando se almacena en envases de LDPE o PVC a 5°C o a 30°C y protegido de la luz.

**EXPEDIENTE No.:**

20172192

**RADICACIÓN No:**

20191217727

**ARTICULO SEGUNDO: APROBAR:** como único diseño los artes de empaque y envase allegados mediante radicado No. 20241036070 de 16/02/2024 folios 334 al 337 para la presentación comercial y en los cuales deberán incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCIÓN No. 2024022730 DE 22 de Mayo de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

**ARTÍCULO TERCERO. APROBAR** el Inserto allegado mediante radicado No. 20241096016 de 22/04/2024 folios 3 a 4

**ARTICULO CUARTO:** El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se soportó con estudios naturales con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 bajo condiciones de humedad y Temperatura de (30+/-2°C) (75+/-5% HR). Así mismo, El titular adquiere el compromiso de presentar los resultados completos de los estudios de estabilidad por envejecimiento natural una vez estos concluyan e implementar en lotes industriales/comerciales los estudios de estabilidad On-going, como evidencia de un programa permanente de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 17.25 de la Resolución 1160 de 2016 y la Resolución 3157 de 2018.

**ARTICULO QUINTO. NOTIFICAR** por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 18 de enero de 2011, al representante legal y/o apoderado del contenido de la presente Resolución, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición que podrá interponer dentro de los diez (10) días siguientes contados a partir de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico de La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

**ARTICULO SEXTO.** La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

**NOTIFIQUESE Y CUMPLASE**

Dada en Bogotá, D.C. a los 22 de Mayo de 2024.

**Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.**



**SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR**  
**DIRECTOR TÉCNICO DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS**

Proyectó: Legal: etellezg, Técnico: ymanciper Revisó: cordina\_medicamentos