



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-13691586-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-13691586-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SATIGENE / IRINOTECAN (CLORHIDRATO COMO TRIHIDRATO) Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE / IRINOTECAN (CLORHIDRATO COMO TRIHIDRATO) 100 mg; aprobada por Certificado N° 48.660.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SATIGENE / IRINOTECAN (CLORHIDRATO COMO TRIHIDRATO) Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE / IRINOTECAN (CLORHIDRATO COMO TRIHIDRATO) 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-24381520-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-24381440-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.660, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-13691586-APN-DGA#ANMAT

Proyecto de Prospecto información para profesional  
Industria Argentina

**SATIGENE**  
**IRINOTECAN 100 mg**  
**Solución Inyectable**  
**Venta Bajo Receta Archivada**

**Vía de administración IV**

**COMPOSICIÓN:**

Cada frasco ampolla contiene:

Irinotecan clorhidrato (como trihidrato) 100 mg

Excipientes: Sorbitol, Ácido láctico, Agua para inyectable c.s.p. 5 ml

**Advertencias:**

Satigene debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de agentes quimioterápicos. El apropiado manejo de las posibles complicaciones, sólo se puede lograr cuando existe un adecuado diagnóstico y existen los elementos necesarios para el tratamiento de las mismas.

Irinotecan puede provocar diarreas precoces y tardías, producidas por diferentes mecanismos. La diarrea precoz que ocurre durante la aplicación de Irinotecan o poco tiempo después, puede estar acompañada de síntomas colinérgicos como rinitis, aumento en la salivación, miosis, lacrimación, diaforesis, flushing e hiperperistaltismo intestinal que puede causar calambres abdominales. La diarrea temprana y otros síntomas colinérgicos pueden ser prevenidos o disminuidos con atropina. La diarrea tardía generalmente ocurre pasadas las 24 horas de la administración del Irinotecan y puede comprometer la vida del paciente, habida cuenta que puede prolongarse llevando a la deshidratación, a una alteración del equilibrio hidroelectrolítico y sepsis. Este tipo de diarrea, debe ser tratada rápidamente con loperamida. Los pacientes con diarrea, deben ser monitoreados y tratados con fluidos y electrolitos. En caso de desarrollar íleo, fiebre o neutropenia severa, deberán recibir terapia antibiótica. De presentarse diarrea, la administración de Satigene debe ser interrumpida y la dosis subsiguiente debería disminuirse.

Se han reportado episodios de mielosupresión severa.

IF-2020R14030770-APN-DGA#ANMAT

FARM. GABRIEL SAEZ  
FARMACIA AUTORIZADA  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Código ATC: L01XX19

## INDICACIONES

- **Satigene** está indicado para el tratamiento en primera línea en combinación con 5-Fluorouracilo (5-Fu) y Folinato de calcio, de pacientes con carcinoma metastático de colon o recto.
- **Satigene** también está indicado, en pacientes con carcinoma metastático de colon o recto, cuya enfermedad recurrió o progresó luego de una terapia inicial con 5-Fu.
- **Satigene** en forma concurrente con Cetuximab está indicado en el tratamiento del cáncer colorrectal (KRAS wild type), que expresa el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), en pacientes que no recibieron tratamiento previo para la enfermedad metastásica o en quienes progresaron luego de una terapia previa con Irinotecan.
- **Satigene** en combinación con 5-Fu, Folinato y Bevacizumab está indicado en el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastático de colon o recto.
- **Satigene** en combinación con Capecitabina con o sin Bevacizumab está indicado en la terapia en primera línea de pacientes con carcinoma colorrectal metastático.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

### Acción farmacológica

Irinotecan es un derivado de la camptotecina, quien interactúa específicamente con la enzima topoisomerasa I, produciendo la torsión de la cadena del ADN, induciendo de esta manera la ruptura irreversible de las cadenas simples. El irinotecan y su metabolito activo, el SN-38, se unen al complejo topoisomerasa I-ADN y previenen la reunión de este con las cadenas.

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
IF-2020-14030770-ABN-DGA#ANMAT

Las actuales investigaciones sugieren que la citotoxicidad del Irinotecan se debe al daño sobre la doble cadena del ADN, situación que se produce durante la síntesis de ADN, cuando las enzimas involucradas en la replicación interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa I, el ADN y el Irinotecan o SN-38. Las células de los mamíferos no pueden reparar, en forma eficiente, estas rupturas en la doble cadena.

Irinotecan sirve como un precursor soluble en agua del metabolito lipofílico SN-38. SN-38 se forma a partir de Irinotecan por un clivaje mediado por la carboxilesterasa del enlace carbamato existente entre la porción de camptotecina y la cadena lateral de dipiperidina. SN-38 es aproximadamente 1000 veces tan potente como Irinotecan como un inhibidor de la topoisomerasa I purificada a partir de las líneas celulares tumorales de humanos y roedores. Los ensayos de citotoxicidad in vitro demuestran que la potencia de SN-38 relativa a Irinotecan varía de 2 a 2000 veces. No obstante, el área plasmática bajo los valores de la concentración versus la curva de tiempo (AUC), para el caso de SN-38, es de 2° a 3° de Irinotecan y de 95° para SN-38 unidos a las proteínas plasmáticas, comparados con los aproximadamente 50°, unidos a las proteínas plasmáticas para Irinotecan. Aún se desconoce cuál es la contribución precisa de SN-38 a la actividad de Irinotecan.

Tanto Irinotecan como SN-38 existen en una forma lactona activa y en una forma inactiva del anión del hidroxiaácido. Existe un equilibrio pH dependiente tal entre esas dos formas que un pH ácido promueve la formación de lactona, mientras que un pH más básico favorece la forma de anión del hidroxiaácido.

La administración de Irinotecan ha resultado en una actividad antitumoral en los ratones que padecían cáncer de origen roedor y en xenoinjertos de diversos tipos histológicos.

### **Farmacocinética**

Luego de la infusión intravenosa de Irinotecan en humanos, las concentraciones plasmáticas de Irinotecan declinan de una manera exponencial, con una vida media de eliminación terminal media de alrededor

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT



de 6 a 12 hs. La vida media de eliminación terminal media correspondiente al metabolito activo SN-38 es de alrededor de 10 -20 hs. Las vidas medias de las formas (activas) de Irinotecan – lactona y de SN-38 han resultado ser similares a aquellas correspondientes a Irinotecan y SN-38 totales debido a que las formas de lactona y del hidroxiaácido se encuentran en equilibrio.

Superado el rango de dosis de 50 a 350 mg/m<sup>2</sup> la AUC de Irinotecan aumenta en forma proporcional a la dosis administrada y el AUC de SN-38 aumenta aunque en forma menos proporcional a la dosis administrada. Por lo general, se observan las concentraciones máximas del metabolito activo SN-38 dentro del lapso de 1 h con posterioridad a la finalización de una infusión de 90 min de Irinotecan.

Irinotecan, exhibe un moderado enlace proteico plasmático (de 30% a 60%). SN-38 está más unido a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente un 95%). La proteína plasmática a la cual con mayor frecuencia se unen Irinotecan y SN-38 es la albúmina.

### **Metabolismo y eliminación**

La conversión metabólica de Irinotecan al metabolito activo SN-38 es mediada por enzimas de la carboxilesterasa y fundamentalmente tiene lugar en el hígado. El SN-38 es conjugado a su metabolito glucurónido por medio de la enzima UDP-glucouronosil transferasa 1A1 (UGT1A1). La actividad de la UGT1A1 está disminuida en individuos con polimorfismos genéticos que resultan en una disminución de la actividad enzimática, como ser el polimorfismo UGT1A1\*28 (también conocido como genotipo UGT1A1 7/7).

Los estudios *in vitro* indicaron que el Irinotecan, el SN-38 y otros metabolitos (ácido carboxílico aminopentano), no inhiben al complejo citocromo P-450.

En un estudio prospectivo, donde el Irinotecan fue administrado como agente único (350 mg/m<sup>2</sup>), cada tres semanas, los pacientes con el genotipo UGT1A1 7/7, tuvieron una mayor exposición al SN-38 con respecto a los pacientes con la variedad salvaje del alelo UGT1A1 (genotipo UGT1A1 6/6).

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.836  
IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

En ensayos citotóxicos *in vitro* el glucurónido de SN-38 tuvo entre 1/50 a 1/100 de la actividad del SN-38. No se conoce del todo la disposición del Irinotecan en humanos. La excreción urinaria de Irinotecan fue del 11 al 20%, la del SN-38 menor al 1% y la del glucurónido del SN-38 fue del 3%.

La excreción biliar y urinaria acumulativas de Irinotecan y sus metabolitos (SN-38 y el glucurónido de SN-38), durante las 48 hs con posterioridad a la administración de Irinotecan, en dos pacientes, variaron aproximadamente entre 25% (100 mg/m<sup>2</sup>) y 50% (300 mg/m<sup>2</sup>).

### **Farmacocinética en poblaciones especiales:**

#### **Geriátricas**

Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos en 183 pacientes en forma prospectiva, administrando Irinotecan en un esquema semanal con el fin de investigar el efecto de la edad sobre la toxicidad del mismo. Los resultados de este ensayo indicaron que no hay diferencias significativas en la farmacocinética del Irinotecan, el SN-38 y el glucurónido de SN-38 en pacientes menores de 65 años comparados con los pacientes con 65 años de edad o mayores. En otro estudio, con 162 pacientes, se observaron diferencias estadísticamente significativas, aunque en un pequeño número de pacientes (menos del 18%), en los parámetros farmacocinéticos del Irinotecan en pacientes menores de 65 años comparados con pacientes con 65 años de edad o mayores. Aunque, la dosis normalizada del AUC<sub>0-24</sub> para SN-38 en pacientes con 65 años de edad o más, fue un 11% mayor que en pacientes menores de 65 años, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se recomienda la modificación de dosis en pacientes geriátricos que reciban un esquema semanal de Irinotecan.

**Pediátricas:** no se ha estudiado la farmacocinética de Irinotecan en la población pediátrica.

**Sexo:** En apariencia, la farmacocinética de Irinotecan no parece verse influenciada por el sexo del paciente.

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

**Raza:** No se ha evaluado la influencia de la raza sobre la farmacocinética de Irinotecan.

**Insuficiencia hepática:**

El aclaramiento de Irinotecan está disminuido en pacientes con disfunción hepática, mientras que la exposición del metabolito activo, SN-38 se encuentra aumentado en relación a la observada en pacientes con función hepática normal. La magnitud de estos efectos es proporcional al grado de deterioro de la función hepática, el que se cuantifica con el aumento en la bilirrubina total y las transaminasas. Sin embargo, la tolerabilidad del Irinotecan en pacientes con disfunción hepática (bilirrubina > de 2 mg/dl) no fue estudiada suficientemente, por lo que no pueden hacerse recomendaciones de dosis ante este tipo de situación.

**Insuficiencia renal:**

No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Irinotecan. Aun así, se debe tener precaución en pacientes con deterioro de la función renal. No se recomienda el uso de Irinotecan en pacientes en diálisis.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Todas las dosis de **SATIGENE** se deben administrar en forma de infusión intravenosa, durante 90 minutos.

**Monoterapia**

En la siguiente tabla figuran los regímenes de dosis.

<b>REGÍMENES DE MONOTERAPIA Y MODIFICACIONES DE LA DOSIS</b>			
<b>Esquema semanal<sup>a</sup></b>	125 mg/m <sup>2</sup> durante 90 min, día 1, 8, 15, 22, con dos semanas de descanso		
	Dosis de inicio y de modificación de la dosis <sup>c</sup> (mg/m <sup>2</sup> )		
	Dosis de inicio	Dosis -1	Dosis-2
	125	100	75

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

<b>Esquema Cada tres semanas<sup>b</sup></b>	350 mg/m <sup>2</sup> durante 90 min cada tres semanas <sup>c</sup>		
	Dosis de inicio y de modificación de la dosis (mg/m <sup>2</sup> )		
	Dosis de inicio	Dosis -1	Dosis-2
	350	200	250
<p><b>a</b> Las dosis siguientes pueden ajustarse entre 150 mg/m<sup>2</sup> y 50 mg/m<sup>2</sup> con disminuciones de 25 a 50 mg/m<sup>2</sup>, teniendo en cuenta la tolerancia del paciente.</p> <p><b>b</b> Las dosis siguientes pueden ajustarse hasta 200 mg/m<sup>2</sup> en disminuciones de 50 mg/m<sup>2</sup>, teniendo en cuenta la tolerancia del paciente.</p> <p><b>c</b> De no producirse toxicidad intolerable, los ciclos adicionales de terapia podrán continuar en forma indefinida, mientras que el paciente experimente un beneficio clínico.</p>			

Se debe considerar una disminución en la dosis de **Satigene** en pacientes que presenten cualquiera de las siguientes condiciones: edad mayor o igual a 65 años, antecedentes de radioterapia en región pélvica/abdominal, performance status de 2 o aumento en los valores de bilirrubina. No hay recomendaciones de la dosis en pacientes con valores de bilirrubina >2 mg/dl, habida cuenta que no hay suficiente información.

Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con agentes anti eméticos. Se debe considerar la administración profiláctica o terapéutica de atropina en pacientes que experimenten síndrome colinérgico.

### **Duración del tratamiento**

La duración del tratamiento depende del tipo de patología a tratar y el criterio del médico especializado

Con Irinotecán debe continuar hasta que haya una progresión objetiva de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

FARM. GABRIEL SAEZ  
 DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
 M.K. 12.813  
 MICROSULES ARGENTINA  
 S.A. de S.C.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

## Recomendaciones para modificaciones de las dosis<sup>a</sup> para los regímenes de monoterapia

No debería comenzarse con un nuevo curso de terapia hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado hasta alcanzar  $\geq 1500 \text{ mm}^3$  y hasta que se haya solucionado definitivamente la diarrea relacionada con el tratamiento. En tal sentido, debería demorarse en 1 ó 2 semanas el comienzo del tratamiento para permitir que el paciente se recupere de los efectos de la toxicidad vinculada con el tratamiento que se está siguiendo. Si, tras el período de demora de 1 a 2 semanas, el paciente no se ha recuperado, debería entonces tenerse en cuenta la posibilidad de discontinuar la administración de "Irinotecan".

Peor toxicidad Grados NCI <sup>b</sup>	Durante el ciclo de tratamiento	Al comienzo del próximo ciclo de tratamiento (luego de una adecuada recuperación), comparado con la dosis de comienzo del ciclo previo <sup>a</sup>	
	Semanal	Semanal	Cada 3 semanas
No hay toxicidad	Mantener el nivel de dosis	$\uparrow 25 \text{ mg/m}^2$ hasta llegar a una dosis máxima de $150 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de dosis

### Neutropenia

1 ( $1500$ a $1999/\text{mm}^3$ )	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
2 ( $1500$ a $1499/\text{mm}^3$ )	$\uparrow 25 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
3 ( $500$ a $599/\text{mm}^3$ )	Omitir la dosis hasta la resolución a $\leq$ grado 2, entonces $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
4 ( $< 500/\text{mm}^3$ )	Omitir la dosis hasta la resolución a $\leq$ grado 2, entonces $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
Neutropenia febril	Omitir la dosis hasta la resolución entonces $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
Otras toxicidades hematológicas	La modificación de la dosis por leucopenia, trombocitopenia y anemia durante el ciclo de la terapia o antes del comienzo del subsiguiente ciclo de terapia se basa en los criterios de toxicidad del NCI y son las mismas recomendaciones que se toman en cuenta para la neutropenia		

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

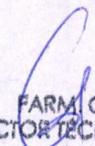
<b>Diarrea</b>			
1 (2/3 deposiciones/día > pretratamiento <sup>c</sup> )	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
2 (4/5 deposiciones/día > pretratamiento)	↓ 25 mg/m <sup>2</sup>	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
3 (6/7 deposiciones/día > pretratamiento)	Omitir la dosis hasta la resolución a ≤ grado 2, entonces ↓ 25 mg/m <sup>2</sup>	↓ 25 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
4 (≥10 deposiciones/día > pretratamiento)	Omitir la dosis hasta la resolución a ≤ grado 2, entonces ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
<b>Otras toxicidades no hematológicas</b>			
1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
2	↓ 25 mg/m <sup>2</sup>	↓ 25 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
3	Omitir la dosis hasta la resolución a ≤ grado 2, entonces ↓ 25 mg/m <sup>2</sup>	↓ 25 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
4	Omitir la dosis hasta la resolución a ≤ grado 2, entonces ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
<p>a Todas las modificaciones de la dosis se basan en la peor toxicidad anterior.  b Instituto Nacional del Cáncer. Criterios de toxicidad comunes.  c Previo al tratamiento.  d Excluidas alopecia, anorexia y astenia.</p>			

## Terapia de combinación

### Régimen de dosis

- **Satigene** en combinación con 5-Fu (fluorouracilo) y Folinato de calcio

En todos los regímenes, primero se aplica la dosis de **Satigene** seguidamente de Folinato y posteriormente 5-Fu.

  
FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSÍLILES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

**ESQUEMAS DE COMBINACIÓN DE DOSIS-AGENTE  
Y MODIFICACIONES DE LA DOSIS<sup>a</sup>**

<b>Esquema 1</b> Ciclo de 6 semanas con bolo de 5-Fu/Folinato (el próximo ciclo comienza el día 43)	Satigene Folinato 5-Fu	125 mg/m <sup>2</sup> IV en 90 minutos, día 1, 8, 15 y 22 20 mg/m <sup>2</sup> IV en bolo, día 1, 8, 15 y 22 500 mg/m <sup>2</sup> IV en bolo, día 1, 8, 15 y 22		
		Dosis de inicio y modificación de la dosis <sup>a</sup> (mg/m <sup>2</sup> )		
	Satigene Folinato 5-Fu	Dosis inicial	Dosis -1	Dosis-2
		125 20 500	100 20 400	75 20 300
<b>Esquema 2</b> Ciclo de 6 semanas con 5-Fu/Folinto en infusión (próximo ciclo comienza el día 43)	Satigene Folinato 5-Fu (bolo) 5-Fu (infusión) <sup>b</sup>	180 mg/m <sup>2</sup> IV en 90 minutos, día 1, 15 y 29 200 mg/m <sup>2</sup> IV en 2 horas, día 1, 2, 15, 16, 29 y 30 400 mg/m <sup>2</sup> IV en bolo; día 1, 2, 15, 16, 29 y 30 600 mg/m <sup>2</sup> IV en 22 horas; día 1,2, 15, 16, 29 y 30		
		Dosis de inicio y modificación de la dosis (mg/m <sup>2</sup> )		
	Satigene Folinato 5-Fu (bolo) 5-Fu (infusión) <sup>b</sup>	Dosis inicial	Dosis -1	Dosis-2
		180 200 400 600	150 200 320 480	120 200 240 360

a Pese a la disminución de la dosis a un nivel - 2 (20%) los pacientes pueden experimentar toxicidad. Si no presentan una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales puede continuar en forma indefinida, siempre que el paciente continúe experimentando algún beneficio clínico.

b La infusión continua luego de la administración del bolo.

Irinotecan en combinación con Cetuximab

La dosis de Cetuximab a administrar dependerá de la situación del paciente y el criterio médico. Normalmente, se usa la misma dosis de Irinotecan que se administró en los últimos ciclos del régimen anterior que contenía Irinotecan.

  
 FARM. GABRIEL SAEZ  
 DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
 M.N. 12.813  
 INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE Y SEGURIDAD  
 S.A. de S.C.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGAF#ANMAT

El Irinotecan no se debe administrar antes de pasada una hora de haber concluido la infusión de cetuximab.

- Irinotecan en combinación con Bevacizumab

La dosis de Bevacizumab a administrar dependerá de la situación del paciente y el criterio médico. Bevacizumab se recomienda en combinación con el Irinotecan ( $125 \text{ mg/m}^2$ ) / bolo de 5-Fu ( $500 \text{ mg/m}^2$ )/LV ( $20 \text{ mg/m}^2$ ), administrado una vez a la semana durante 4 semanas, cada 6 semanas.

- Irinotecan en combinación con Capecitabina

La dosis de Capecitabina a administrar dependerá de la situación del paciente y el criterio médico. Capecitabina está recomendada en combinación con Irinotecan en una dosis inicial de  $1000 \text{ mg/m}^2$  por 2 semanas cada 3 semanas.

### **Modificación de la dosis**

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para determinar la toxicidad antes de cada tratamiento. La dosis de **Satigene** y 5-Fu deben ser modificadas de ser necesario para ajustar la dosis a la tolerancia del paciente. Todas las modificaciones deben ser basadas en la peor toxicidad que precede al nuevo ciclo. Luego del primer tratamiento, los pacientes con diarrea activa deben volver a la situación previa a la terapia (motilidad intestinal), sin requerimiento de medicaciones antidiarreicas por lo menos durante las 24 horas previas a la próxima administración de quimioterapia.

Los nuevos ciclos de quimioterapia no deberán comenzar hasta que la toxicidad sea de grado 1 o menor, según criterios del Instituto Nacional de Cáncer (NCI). La terapia se puede retrasar de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de la toxicidad relacionada con el tratamiento. Si el paciente no se recupera, se debe considerar la discontinuación del tratamiento.

De no presentarse episodios de toxicidad importantes, la terapia con ciclos adicionales de Irinotecan/5-Fu/Folinato puede continuar en forma indefinida mientras que los pacientes sigan experimentando un beneficio clínico.

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

**RECOMENDACIÓN DE LA MODIFICACIÓN DE DOSIS DE  
IRINOTECAN / 5-FU / FOLINATO EN REGÍMENES DE COMBINACIÓN**

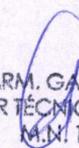
Los pacientes deben recuperar la función intestinal previa sin necesidad de tomar anti diarreicos por lo menos durante 24 horas antes de la próxima administración de quimioterapia. No debe aplicarse un nuevo ciclo de quimioterapia hasta que el recuento de granulocitos sea de por los menos  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  y el recuento de plaquetas sea de  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  y la diarrea relacionada al tratamiento este completamente resuelta. La terapia debe retrasarse entre 1 a 2 semanas para permitir que se recuperen todas las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se recupera luego de dos semanas, se debe tomar en consideración la discontinuación de la terapia.

Toxicidad NCI Grado CTC <sup>a</sup>	Durante el ciclo de terapia	Al comenzar los subsiguientes ciclos de terapia <sup>b</sup>
Sin toxicidad	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
<b>Neutropenia</b>		
1 (1500 a 1999/mm <sup>3</sup> )	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2 (1000 a 1499/mm <sup>3</sup> )	↓ un nivel la dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (500 a 999/mm <sup>3</sup> )	Omitir la dosis hasta que se resuelva $\leq$ grado 2, y luego ↓ un nivel la dosis	↓ un nivel la dosis
4 (<500/mm <sup>3</sup> )	Omitir la dosis hasta que se resuelva $\leq$ grado 2, y luego ↓ dos niveles la dosis	↓ dos niveles la dosis
Neutropenia febril	Omitir la dosis hasta que se resuelva y luego ↓ dos niveles la dosis	
Otras toxicidades hematológicas	La modificación de la dosis para leucopenia y trombocitopenia durante el ciclo de quimioterapia y al inicio del próximo ciclo de tratamiento, se basa en los criterios de toxicidad del NCI y es la misma que se recomienda para la neutropenia	

FARM. GABRIEL SAEZ  
 DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
 M.P. 12.015  
 MICROBULES ARGENTINA  
 S.A. de S.C.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

<b>Diarrea</b>		
1 (2/3 deposiciones/día > pretratamiento <sup>c</sup> )	Retrasar la aplicación, hasta que se recupere la función basal, luego aplicar la misma dosis	Mantener el nivel de dosis
2 (4/5 deposiciones/día > pretratamiento)	Omitir la dosis hasta que se recupere la función basal y luego ↓ un nivel la dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (6/7 deposiciones/día > pretratamiento)	Omitir la dosis hasta que se recupere la función basal y luego ↓ un nivel la dosis	↓ un nivel de dosis
4 (≥10 deposiciones/día > pretratamiento)	Omitir la dosis hasta que se recupere la función basal y luego ↓ dos niveles la dosis	↓ dos niveles de dosis
<b>Otras toxicidades no hematológicas<sup>d</sup></b>		
1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2	Omitir la dosis hasta que se resuelva ≤ grado 1, y luego ↓ un nivel la dosis	Mantener el nivel de dosis
3	Omitir la dosis hasta que se resuelva ≤ grado 2, y luego ↓ un nivel la dosis	↓ un nivel la dosis
4	Omitir la dosis hasta que se resuelva ≤ grado 2, y luego ↓ dos niveles la dosis	↓ dos niveles la dosis
	Ante mucositis/estomatitis disminuir sólo 5-Fu, no <b>Satigene</b>	Ante mucositis/estomatitis disminuir sólo 5-Fu, no <b>Satigene</b>
<p>a Criterios de toxicidad comunes del NCI (versión 1.0).  b Relacionado con la dosis de inicio del ciclo anterior.  c Previo al tratamiento.  d Excluye: alopecia, anorexia y astenia.</p>		

  
FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

### **Dosis en pacientes con disminución de la actividad de la UGT1A1**

Se debe considerar por lo menos la disminución de un nivel en aquellos pacientes que presenten el alelo UGT1A1\*28 homocigota, cuando se administre Irinotecan como monodroga o en esquemas de combinación. Sin embargo, no se conoce la disminución de la dosis precisa y las subsiguientes modificaciones en la dosis deben considerarse sobre la base de la tolerancia individual de cada paciente a la terapia.

### **Precauciones en la preparación y administración**

Como ocurre con otras drogas oncológicas, se debe tener cuidado en el manejo y preparación de las soluciones para la infusión de Satigene.

Se recomienda el uso de guantes. Si una solución de Irinotecan entra en contacto con la piel, lave la zona afectada de inmediato con abundante agua y jabón. Si Irinotecan entra en contacto con las membranas mucosas, lave y enjuague la zona con mucha agua. Se encuentra a disposición diverso material informativo sobre el modo de manipular y deshacerse de los agentes anticancerígenos.

### **Preparación de la solución de la infusión:**

Se debe revisar el contenido del frasco para detectar la presencia de partículas y repetir esta observación cuando el producto se extraiga del frasco hacia la jeringa. La solución inyectable de **Satigene** 20 mg/ml, se debe utilizar solo una vez y cualquier porción no utilizada debe descartarse.

La solución inyectable de **Satigene** debe ser diluida antes de la infusión, preferentemente en una solución de Dextrosa inyectable al 5 %, o en una solución al 0,9% de cloruro de sodio inyectable, para obtener una concentración final entre 0,12 a 2,8 mg/ml.

La solución es química y físicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente (15 °C - 30 °C) y con luz fluorescente.

Las soluciones diluidas en dextrosa 5%, almacenadas en condiciones de refrigeración (2 °C a 8 °C) y protegidas de la luz, son física y químicamente

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT  
MICROBOLAS ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

estables durante 48 horas. No se recomienda refrigerar soluciones preparadas en cloruro de sodio 0,9% inyectable debido a reportes esporádicos y de baja incidencia de aparición de partículas visibles. Se debe evitar que **Satigene** y sus mezclas se congelen, ya que esto puede favorecer la precipitación de la droga. La dilución debe realizarse bajo estrictas condiciones de asepsia (por ejemplo, cámara de flujo laminar). Para preservar las mezclas de **Satigene** que fueron diluidas, de una posible contaminación bacteriana, se recomienda su utilización dentro de las 6 horas de preparadas cuando se conservan a temperatura ambiente. No se deben agregar otras drogas a la infusión. Las drogas para administración parenteral deben ser inspeccionadas en forma visual para observar la presencia de partículas o decoloración, antes de su administración, siempre y cuando lo permita la solución y el recipiente.

## **CONTRAINDICACIONES**

**Satigene** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a los excipientes de la formulación.

## **ADVERTENCIAS**

### **Diarrea**

La inyección de Irinotecan puede inducir formas tempranas y tardías de diarrea que parecen ser mediadas por diferentes mecanismos. La diarrea temprana (que puede ocurrir durante o dentro de las 24 horas de la administración de IRINOTECAN) es colinérgica por naturaleza. Puede ser severa si bien, por lo general, resulta ser transitoria. Asimismo, puede estar precedida por quejas producto de diaforesis y espasmos abdominales y puede observarse una mejoría con atropina (ver diaforesis y espasmos abdominales) (ver Precauciones, Generalidades, acerca de las recomendaciones a tener en cuenta al administrar atropina).

La diarrea tardía, que puede producirse transcurridas más de 24 hs luego de la administración de Irinotecan, puede ser más prolongada y puede conducir a una deshidratación y a un desequilibrio de electrolitos, lo cual puede traer

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
MKT 12813  
IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT  
MICROSULS ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

aparejado serios riesgos para la vida normal de la persona. La diarrea tardía debería ser tratada con celeridad con loperamida.

El régimen de dosis recomendado para loperamida es 4 mg en el primer inicio de la diarrea tardía y después 2 mg cada 2 horas hasta que el paciente esté sin diarrea por al menos 12 horas. Durante la noche, el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. Este tratamiento deberá continuar durante al menos 12 horas después de la última deposición líquida. La dosis recomendada de loperamida no debe tomarse durante más de 48 horas.

No se recomienda la medicación previa con loperamida.

Asimismo, los pacientes con diarrea severa deberían ser monitoreados con gran cuidado. Hay que proporcionar líquidos y lograr el reemplazo de electrolitos frente a deshidratación. La diarrea grado "3", según el "National Cancer Institute" (NCI), es definida como un aumento de 7 a 9 deposiciones diarias o incontinencia o diarrea con espasmos severos. Además, para el NCI, la diarrea de grado "4" es definida como un aumento de  $\geq 10$  deposiciones diaria, o deposiciones con sangre, cuyo tratamiento requiere apoyo parenteral. En caso de registrarse diarrea grado 2, 3, ó 4 se debería disminuir las dosis posteriores (Ver Dosis y Administración).

### **Neutropenia**

Se han reportado muertes en pacientes con neutropenia severa tratados con Irinotecan producidas por sepsis por lo cual no debe administrarse a pacientes con neutropenia grave. La neutropenia debe ser tratada rápidamente con soporte antibiótico. El tratamiento con **Satigene** debe ser temporariamente suspendido, si durante el ciclo de terapia el recuento de neutrófilos es  $<1000/\text{mm}^3$  o si el paciente presenta neutropenia febril. Luego de la recuperación de los valores de neutrófilos por encima de  $1000/\text{mm}^3$ , los subsiguientes cursos de Irinotecan, deberán ser disminuidos en su dosis, dependiendo del valor de neutropenia observado.

No es necesaria la administración rutinaria de factores estimulantes de colonias, pero queda a consideración del médico tratante la utilización de éstos factores, en pacientes con antecedentes de neutropenia significativa.

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
IF-2020-14030770-ARIN-DGA#ANMAT  
MICROSÚLES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

### **Pacientes con disminución de la actividad de UGT1A1**

Los individuos homocigotas para el alelo UGT1A1\*28 (genotipo UGT1A1 7/7) tienen un alto riesgo de neutropenia luego del inicio del tratamiento con Irinotecan.

En un estudio de 66 pacientes que recibieron Irinotecan, como único agente, (350 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas), la incidencia de neutropenia grado 4 en pacientes homocigotas para el alelo UGT1A1\*28 fue del 50%, y en pacientes heterocigotos para éste alelo, la incidencia fue del 12,5%. No se reportó neutropenia grado 4 en pacientes homocigotos con el alelo de tipo salvaje (genotipo UGT1A1 genotipo 6/6).

En un estudio prospectivo (n=250) donde se investigó el rol del polimorfismo del UGT1A1\*28 en el desarrollo de la toxicidad en pacientes tratados con Irinotecan (180 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con 5-Fu (infusión) /Folinato, la incidencia de neutropenia grado 4 fue del 1,8% en pacientes homocigotos para el alelo de tipo salvaje. En otro estudio, en donde 109 pacientes fueron tratados con Irinotecan (100-125 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con un bolo de 5-Fu/Folinato, la incidencia de neutropenia grado 4 en pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1\*28 fue del 18,2%, y en pacientes heterocigotos para este alelo, la incidencia fue del 11,1%. Se reportó una incidencia de neutropenia grado 4 en el 6,8% de los pacientes homocigotos para el alelo salvaje. Cuando el Irinotecan se administra con otros agentes o como agente único, se debe considerar una disminución de al menos un nivel en la dosis de Irinotecan, en pacientes donde se conoce que son homocigotos para el alelo UGT1A1\*28. Sin embargo, la reducción de la dosis precisa no se conoce y las subsiguientes modificaciones en las dosis deben considerarse basándose en la tolerancia individual del paciente al tratamiento.

### **Hipersensibilidad**

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas o anafilactoides severas.

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

### **Colitis/Íleo**

Se han comunicado episodios de colitis que se complicaron con ulceración, sangrado, íleo e infecciones. Los pacientes con íleo deben recibir rápidamente terapia antibiótica.

### **Deterioro renal/falla renal**

Se reportaron episodios, infrecuentes, de deterioro de la función renal y falla renal. Generalmente estos episodios ocurrieron en pacientes con antecedentes de diarrea y/o vómitos severos.

### **Tromboembolismo**

Se observaron eventos tromboembólicos en pacientes que fueron tratados con regimenes de quimioterapia que contenían Irinotecan. No se determinó la causa específica de estos eventos.

### **Toxicidad pulmonar**

Se reportaron episodios de enfermedad del intersticio pulmonar, incluso casos fatales, en pacientes que recibieron Irinotecan, tanto en esquema de combinación como en monoterapia, en el tratamiento de cáncer colorrectal y otros tumores sólidos avanzados. En aquellos pacientes que presenten un evento agudo o progresivo, de síntomas respiratorios inexplicables, como disnea, tos y fiebre, se debe suspender la aplicación de agentes quimioterápicos, hasta el diagnóstico de la patología.

De diagnosticarse una enfermedad del intersticio pulmonar, se debe discontinuar el tratamiento con Irinotecan y otros agentes quimioterápicos e iniciar el tratamiento adecuado.

## **PRECAUCIONES:**

### **Generalidades**

**Cuidado del sitio donde debe aplicarse el medicamento por vía intravenosa:** Irinotecan se administra por una infusión intravenosa. Tener sumo cuidado para evitar la posibilidad de extravasación mientras que el sitio donde se aplica la infusión debería ser monitoreado para comprobar la

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
IF-2020-14030770-APN/DGA#ANMAT  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

presencia de signos de inflamación que se hubiere producido. Si ocurre una extravasación, lave el sitio con agua esterilizada y aplique hielo.

### **Premedicación con antieméticos:**

Irinotecan es emetogénico. Se recomienda que los pacientes reciban una premedicación antiemética. En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes recibió 10 mg de dexametasona, dada en conjunto con otro tipo de agente antiemético, tal como un bloqueante 5-HT<sub>3</sub> (por ejemplo, ondansetrón o granisetron). Debería administrarse agentes antieméticos el mismo día del tratamiento, comenzando, por lo menos 30 min antes de la administración de Irinotecan. En ocasiones, se debe considerar, la aplicación de otras sustancias, por ejemplo proclorperazina, para los cursos subsiguientes.

### **Tratamiento de los síntomas colinérgicos**

La administración profiláctica y terapéutica de 0,25 a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea debe ser considerada (a menos que este contraindicada) en pacientes con rinitis, aumento en la salivación, miosis, lacrimación, diaforesis, *flushing*, calambres abdominales o diarrea (que ocurre durante o poco tiempo después de la infusión con Irinotecan). Se espera que éstos síntomas ocurran en forma más frecuente con dosis mayores de Irinotecan.

### **Efectos inmunosupresores/Aumento de la susceptibilidad a las infecciones**

La administración de vacunas con organismos vivos o atenuados, en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos (incluso el Irinotecan) puede resultar en infecciones serias o fatales.

Se debe evitar la vacunación con vacunas con organismos vivos en pacientes que están en tratamiento con Irinotecan. Las vacunas con microorganismos muertos o inactivados pueden ser administradas, sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede estar disminuida.

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

## Pacientes en situación de riesgo particular

Los profesionales médicos deberían tener sumo cuidado al monitorear los efectos de Irinotecan en los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) y en aquellos pacientes que ya habían recibido previamente una irradiación pélvica/tumoral.

Los pacientes con performance status de 2, que recibieron tratamiento con Irinotecan/5-Fu/Folinato o 5-Fu/Folinato en ensayos clínicos, tuvieron altas tasas de hospitalización, neutropenia febril, tromboembolismo y discontinuación luego del primer ciclo.

Deben ser estrechamente monitoreados, los pacientes con antecedentes de radioterapia pélvica o abdominal y ancianos con comorbilidades.

No se ha establecido el uso de Irinotecan en pacientes con disfunción hepática significativa. En ensayos clínicos, no se administró Irinotecan, a pacientes con valores de bilirrubina sérica  $>2,0$  mg/dl, o transaminasas  $>3$  veces el límite superior de la normalidad (LSN) sin evidencia de metástasis o transaminasas  $>5$  veces el LSN con metástasis hepáticas. En ensayos clínicos con esquemas de administración semanal, los pacientes que tuvieron un ligero aumento en los valores de bilirrubina (1,0 a 2,0 mg/dl) tuvieron una mayor probabilidad de padecer, durante el primer ciclo, neutropenia grado 3 ó 4, con respecto a aquellos que tenían valores menores a 1,0 mg/dl (50% [19/38] vs. 18% [47/226];  $p < 0.001$ ). Los pacientes con deficiencia en la glucuronidación de la bilirrubina, síndrome de Gilbert, pueden tener un mayor riesgo de mielosupresión cuando reciben tratamiento con Irinotecan.

El ketoconazol, algunos anticonvulsivante y la hierba de San Juan tienen interacciones medicamentosas conocidas con el tratamiento con Irinotecan.

El Irinotecan puede causar neutropenia, leucopenia y anemia, siendo cualquiera de estas severas y por lo tanto, no debe utilizarse en pacientes con falla severa de la médula ósea.

Los pacientes no deben ser tratados con **Satigene** hasta que se resuelva la obstrucción intestinal.

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT  
MICROSSILES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

## **Análisis de laboratorio**

Antes de iniciar una nueva dosis de **Satigene** se debe realizar un cuidadoso monitoreo de los glóbulos blancos con recuento diferencial, hemoglobina y recuento de plaquetas.

### **Test para UGT1A1**

Existe una prueba para determinar el estado del UGT1A1 de los pacientes. El test debe detectar los genotipos 6/6, 6/7 y 7/7 de la UGT1A1.

## **Este medicamento contiene sorbitol**

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

### **5-Fu y Folinato**

En un estudio en fase 1, realizado sobre 26 pacientes con tumores sólidos que se trataron con Irinotecan, 5-Fu y Folinato la disposición del Irinotecan no se modificó en forma substancial cuando se administraron las drogas en forma concurrente.

Aunque la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>0-24</sub> del SN-38, disminuyeron (14% y 8 respectivamente), cuando el Irinotecan se administró primero, seguido de 5-Fu y Folinato, comparado con la administración de Irinotecan como monodroga, la secuencia de administración es la que se utilizó en ensayos clínicos y es la recomendada en la práctica clínica. No se han realizado estudios, *in vitro* o *in vivo*, para evaluar la influencia del Irinotecan sobre la disposición de 5-Fu y Folinato.

### **Anticonvulsivantes**

La exposición de Irinotecan y SN-38 disminuye en forma substancial en pacientes adultos y pediátricos, cuando reciben en forma concomitante inductores de la enzima CYP3A4 (por ejemplo: fenitoína, fenobarbital o carbamazepina). No está definida la dosis en este tipo de pacientes. También son inductores de la CYP3A4 la rifampicina y rifabutina. En aquellos pacientes

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT  
FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECCIÓN NACIONAL DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

que requieran terapia anticonvulsivante, se debe tomar en consideración la sustitución por anticomieles que no induzcan al sistema enzimático por lo menos dos semanas antes del inicio de la terapia con Irinotecan.

### **Hierba de San Juan**

La hierba de San Juan es un inductor de la CYP3A4. La exposición al SN-38 está disminuida en los pacientes que reciben en forma concomitante la hierba de San Juan. Esta debe ser discontinuada por lo menos dos semanas antes del inicio de la terapia con Irinotecan. La hierba de San Juan está contraindicada durante el tratamiento con Irinotecan.

### **Ketoconazol**

Esta droga es un fuerte inhibidor de la CYP3A4. Los pacientes Esta droga es un fuerte inhibidor de la CYP3A4. Los pacientes que reciben en forma concomitante ambas drogas, tienen un riesgo de mayor exposición al Irinotecan y al SN-38. Se debe discontinuar el ketoconazol, por lo menos una semana antes del inicio de la terapia con irinotecan. El ketoconazol está contraindicado durante el tratamiento con irinotecan.

### **Agentes bloqueantes neuromusculares**

No se puede descartar la interacción entre el Irinotecan y estos agentes, dado que Irinotecan posee actividad anticolinesterasa, que puede prolongar el bloqueo neuromuscular del suxametonio y puede antagonizar el bloqueo neuromuscular de las drogas no despolarizantes.

### **Atazanavir (sulfato)**

La coadministración del atazanavir (inhibidor de la CYP3A4 y UGT1A1) puede aumentar la exposición sistémica del SN-38.

### **Agentes antineoplásicos**

Es posible que los efectos adversos de Irinotecan, como mielosupresión y diarrea, puedan exacerbarse con la utilización de otros agentes antineoplásicos, que tienen similares efectos adversos.

### **Radioterapia en región pélvica/abdominal**

Los pacientes con antecedentes de radioterapia en región pélvica/abdominal tienen un aumento en el riesgo de mielosupresión severa luego de la

FARM. GABRIEL SAEZ  
IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.G.I.A.

administración de Irinotecan. No se recomienda la administración conjunta de radioterapia con Irinotecan ya que esta combinación no está suficientemente estudiada.

### **Dexametasona**

Se reportó linfocitopenia en pacientes que recibieron Irinotecan y es posible que la administración de dexametasona, como profilaxis antiemética, pueda aumentar la probabilidad de este efecto. Sin embargo, no se observaron infecciones oportunistas serias, como tampoco complicaciones específicamente relacionadas con la linfopenia.

Se comunicó hiperglucemia en pacientes que recibieron irinotecan.

Usualmente, esta complicación se observó en pacientes con historia de diabetes mellitus o antecedentes de intolerancia a la glucosa, previo a la administración de irinotecan. También, es probable, que la administración de dexametasona en los esquemas de profilaxis antiemética, contribuya a la hiperglucemia en estos pacientes.

### **Proclorperazina**

La incidencia de acatisia en los ensayos clínicos, con la aplicación de la droga en forma semanal, fue mayor cuando los pacientes recibieron en forma concurrente Irinotecan más proclorperazina (8,5%, 4/47 pacientes) que cuando ambas drogas fueron administradas en forma separada (1,3%, 1/80 pacientes). Sin embargo, el 8,5% de incidencia de acatisia, esta dentro del rango que se reportó cuando la proclorperazina se administró como premedicación con otras quimioterapias.

### **Laxantes**

Es de esperar que el uso de laxantes durante el tratamiento con Irinotecan pueda empeorar la incidencia o severidad de la diarrea, pero esto no ha sido estudiado.

### **Diuréticos**

En vista del riesgo potencial de deshidratación secundaria seguida a vómitos y/o diarrea inducidos por el Irinotecan, el médico tratante puede elegir si

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.B. 12.813  
IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

suspender los diuréticos durante el tratamiento con Irinotecan, o restringir el uso mientras el paciente este con vómitos o diarrea.

### **Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la fertilidad:**

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo con Irinotecan no se llevaron a cabo. No obstante, se procedió a administrar dosis intravenosas de 2 mg/kg ó 25 mg/kg de Irinotecan a ratas, una vez a la semana, durante 13 semanas. En estudios separados la dosis de 25 mg/kg produjo una Cmax de Irinotecan y un AUC ubicados, respectivamente en alrededor de 7,5 y 1,3 veces de los valores con respecto a aquellos pacientes a quienes se les habían administrado 125 mg/m<sup>2</sup>), permitiéndoseles, luego recuperar tales valores durante el término de 91 semanas. Bajo estas condiciones, se produjo una tendencia lineal significativa con una dosis para la incidencia uterina combinada de pólipos estrómicos endometriales y de sarcomas estrómicos endometriales. Ni Irinotecan ni SN-38 fueron mutagénicos en el ensayo Ames in vitro. Irinotecan resultó ser clastogénico tanto in vitro (aberraciones cromosómicas en las células ováricas del cobayo de China) como in vivo (test micronúcleos en ratones). No se observaron efectos adversos significativos sobre la fertilidad y sobre el rendimiento reproductivo general luego de la administración intravenosa de Irinotecan en dosis de hasta 6 mg/kg/día en ratas y conejos. no obstante, se observó atrofia en los órganos reproductores del macho, luego de haberse administrado dosis múltiples de Irinotecan tanto en roedores, en una dosis de 20 mg/kg (que en estudios separados, produjo una Cmax de Irinotecan y un AUC ubicados, respectivamente, en alrededor de 5 y 1 veces, los valores con respecto a aquellos pacientes a quienes se les habían administrado 125 mg/m<sup>2</sup>), como en perros, en una dosis de 0,4 mg/kg (que en estudios separados produjo una Cmax de Irinotecan y un AUC ubicados, respectivamente, en alrededor de 1/2 y 1/15 veces, los valores con respecto a aquellos pacientes a quienes se les habían administrado 125 mg/m<sup>2</sup>).

### **Embarazo- Categoría D**

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

Irinotecan puede provocar daño fetal cuando es administrado a embarazadas. La radioactividad relacionada con  $C^{14}$  - Irinotecan hace un cruzamiento con la placenta de las ratas obtenida luego de la administración intravenosa de 10 mg/kg (que en estudios separados, produjo una  $C_{max}$  de irinotecan y un AUC de alrededor de 3 y 0,5 veces, respectivamente, de los valores correspondientes en pacientes a los cuales se les administró 125 mg/m<sup>2</sup>). La administración de una dosis de 6 mg/kg/día, por vía intravenosa, de Irinotecan en ratas (que en estudios separados, produjo un  $C_{max}$  de Irinotecan y un AUC de alrededor de 2 y 0,2 veces, respectivamente, de los valores correspondientes en pacientes a los cuales se les administró 125 mg/m<sup>2</sup>) y en conejos (alrededor de la mitad de la dosis humana recomendada en una base mg/m<sup>2</sup>) durante el período de organogénesis es embriotóxica, tal lo caracterizado por la incrementada pérdida post-implante y por el número descendiente de fetos vivos. Irinotecan resulta ser teratogénico en ratas a las cuales se les había administrado dosis superiores a 1,2 mg/kg/día (que, en estudios separados, produjo una  $C_{max}$  de Irinotecan y un AUC de alrededor de 2/3 y 1/40, respectivamente, de los valores correspondientes en pacientes a los cuales se les administró 125 mg/m<sup>2</sup>) y en conejos (alrededor de la mitad de la dosis humana recomendada en una base mg/m<sup>2</sup>) durante el período de organogenesis es embriotóxica, según lo observado por la incrementada pérdida post-implante y por el número descendiente de fetos vivos. Irinotecan resultó ser teratogénico en ratas a las cuales se les había administrado dosis superiores a 1,2 mg/kg/día (que en estudios separados, produjo una  $C_{max}$  de Irinotecan y un AUC de alrededor de 2/3 y 1/40, respectivamente, de los valores correspondientes en pacientes a los cuales se les administró 125 mg/m<sup>2</sup>) y en conejos (alrededor de 1/2 de la dosis humana semanal recomendada en una base mg/m<sup>2</sup>). Los efectos de naturaleza teratogénica incluyeron una variedad de anormalidades externas, viscerales y esqueléticas. Irinotecan administrado a ratas madre por el período que sigue a la organogénesis a través del destete, en dosis de 6 mg/kg/día, provocó un disminución de la capacidad de aprendizaje y una disminución del peso

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

corporal femenino en la descendencia. No se llevaron a cabo estudios controlados y bien controlados del efecto de Irinotecan en las embarazadas. Si la droga se administra durante transcurso del embarazo o si la paciente ha quedado embarazada, mientras está en tratamiento con esta droga, debería informarse a la paciente acerca de los riesgos potenciales de este medicamento para con las embarazadas.

Tanto el hombre como la mujer que está en tratamiento con Irinotecán, deben evitar el embarazo. Las mujeres en edad fértil y los hombres deberían utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y hasta pasados al menos:

- para hombres, tres meses después del cese de la terapia
- para mujeres, un mes después del cese de la terapia

### **Lactancia**

Luego de la administración intravenosa de Irinotecan radiomarcado, se pudo medir radioactividad en la leche de la rata, dentro de los cinco minutos posteriores a la aplicación y tuvo una concentración hasta 65 veces mayor que la concentración plasmática a las cuatro horas. Habida cuenta que muchas drogas se excretan por leche humana y por el potencial de reacciones adversas serias en lactantes, se debe recomendar la suspensión de la lactancia mientras la madre este recibiendo tratamiento con **Satigene**.

### **Uso Pediátrico:**

La seguridad y efectividad de Irinotecan en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

### **Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Máquinas**

El efecto del Irinotecan sobre la capacidad para manejar o usar maquinaria, no se ha evaluado. Sin embargo, los pacientes deben ser advertidos sobre la posibilidad de que se mareen o tengan alteraciones visuales, que podrían ocurrir dentro de las 24 horas después de la administración del Irinotecan, recomendándoles no manejar ni operar maquinarias, si se presentan esos síntomas.

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
S.A. de S.C.I.J.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

## **REACCIONES ADVERSAS:**

Los datos de reacciones adversas se han recogido en gran parte de estudios en cáncer colorrectal metastásico; las frecuencias se presentan a continuación. Se espera que las reacciones adversas para otras indicaciones sean similares a las del cáncer colorrectal.

Las reacciones adversas limitantes de dosis más frecuentes de irinotecán ( $\geq 1/10$ ), son diarrea tardía (que se produce más de 24 horas después de la administración) y trastornos hematológicos, que incluyen neutropenia, anemia y trombocitopenia.

La neutropenia es un efecto tóxico limitante de la dosis. La neutropenia fue reversible y no acumulativa; la mediana de días hasta el nadir fue de 8 días tanto en monoterapia como en terapia combinada.

Se observó muy frecuentemente síndrome colinérgico agudo transitorio grave. Los principales síntomas se definieron como diarrea temprana y otros síntomas como dolor abdominal, sudoración, miosis y aumento de la salivación, que se producen durante o en las primeras 24 horas después de la perfusión de irinotecán. Estos síntomas desaparecen después de la administración de atropina.

## **MONOTERAPIA**

Se han notificado las siguientes reacciones adversas consideradas como posible o probablemente relacionadas con la administración de irinotecán en 765 pacientes a la dosis recomendada de  $350 \text{ mg/m}^2$  en monoterapia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA

IF-2020-14030770-4-APN-DGA#ANMAT

<b>Reacciones adversas notificadas con Irinotecán en monoterapia (350 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas)</b>		
<b>Clasificación por grupos y sistemas (SOC) de MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Término preferido (PT)</b>
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia
	Muy frecuente	Anemia
	Frecuente	Trombocitopenia
	Frecuente	Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Síndrome colinérgico
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea
	Muy frecuente	Vómitos
	Muy frecuente	Náuseas
	Muy frecuente	Dolor abdominal
	Frecuente	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia (reversible)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas
	Muy frecuente	Pirexia
	Muy frecuente	Astenia
Exploraciones complementarias	Frecuente	Aumento de la creatinina en sangre
	Frecuente	Aumento de las transaminasas (ALT y AST)
	Frecuente	Aumento de la bilirrubina en sangre
	Frecuente	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

### **Descripción de reacciones adversas seleccionadas (monoterapia)**

Se observó **diarrea grave** en el 20% de los pacientes que siguen las recomendaciones para el tratamiento de la diarrea. De los ciclos evaluables, el 14% tiene diarrea grave. La mediana del tiempo de aparición de las primeras heces líquidas fue el día 5 tras la perfusión de Irinotecán.

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

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

Se ha observado **estreñimiento** en menos del 10% de los pacientes.

Se observó **neutropenia** en el 78,7% de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos  $<500$  células/mm<sup>3</sup>) en el 22,6% de los pacientes. De los ciclos evaluables, el 18% tenían un recuento de neutrófilos inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup> incluyendo un 7,6% con un recuento de neutrófilos  $<500$  células/mm<sup>3</sup>. La recuperación total normalmente se alcanzó en 22 días.

Se notificó **neutropenia febril** en el 6,2% de los pacientes y en el 1,7% de los ciclos.

Aparecieron **infecciones** en aproximadamente el 10,3% de los pacientes (2,5% de los ciclos) y se asociaron con neutropenia grave en aproximadamente el 5,3% de los pacientes (1,1% de los ciclos), resultando en muerte en 2 casos.

Se notificó **anemia** en aproximadamente el 58,7% de los pacientes (8% con hemoglobina  $<8$  g/dl y 0,9% con hemoglobina  $<6,5$  g/dl).

Se observó **trombocitopenia** ( $\leq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>) en el 7,4% de los pacientes y el 1,8% de los ciclos con recuentos de plaquetas  $\leq 50.000$ /mm<sup>3</sup> en el 0,9% de los pacientes y en el 0,2% de los ciclos. Casi todos los pacientes mostraron una recuperación el día 22.

### **Síndrome colinérgico agudo**

Se observó síndrome colinérgico agudo transitorio grave en el 9% de los pacientes tratados en monoterapia. La **astenia** fue grave en menos del 10% de los pacientes tratados en monoterapia. No se ha establecido claramente una relación causal con Irinotecán.

Se produjo **pirexia** en ausencia de infección y sin neutropenia grave concomitante, en el 12% de los pacientes tratados en monoterapia.

### **Pruebas de laboratorio**

Se observaron aumentos de leves a moderados y transitorios en los niveles séricos de transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubina en el 9,2%, 8,1% y

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSUKES ARGENTINA

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

1,8% de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepática progresiva.

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

## **TERAPIA COMBINADA**

Las reacciones adversas que se detallan en esta sección se refieren a Irinotecán. No hay evidencia de que el perfil de seguridad de Irinotecán esté influenciado por Cetuximab o viceversa.

En combinación con Cetuximab, las reacciones adversas adicionales notificadas fueron las esperadas con Cetuximab (como dermatitis acneiforme 88%).

Para más información sobre las reacciones adversas de Irinotecán en combinación con Cetuximab, ver también la ficha técnica de este medicamento.

Las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Capecitabina en combinación con Irinotecán, además de las observadas con Capecitabina en monoterapia u observadas con mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia, incluyen: *reacciones adversas muy frecuentes de todos los grados*: trombosis/embolia; *reacciones adversas frecuentes de todos los grados*: hipersensibilidad, isquemia miocárdica/infarto; *reacciones adversas frecuentes de grado 3 y 4*: neutropenia febril.

Para la información completa sobre las reacciones adversas de Capecitabina, consultar la ficha técnica de Capecitabina.

Las reacciones adversas de grado 3 y 4 notificadas en pacientes tratados con Capecitabina en combinación con Irinotecán y Bevacizumab, además de los observados en la monoterapia con capecitabina u observados con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia incluyen: *reacciones adversas frecuentes de grado 3 y 4*: neutropenia, trombosis/embolia, hipertensión e isquemia miocárdica/infarto.

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSHULES ARGENTINA  
IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

Para obtener información completa sobre las reacciones adversas de Capecitabina y Bevacizumab, consulte las correspondientes fichas técnicas de Capecitabina y Bevacizumab.

Hipertensión de grado 3 fue el principal riesgo significativo asociado con la adición de Bevacizumab al bolo de Irinotecán/5-Fu/Folato. Además, se produjo un ligero aumento de reacciones adversas de quimioterapia de grado 3/4 de diarrea y leucopenia con este régimen en comparación con los pacientes que recibieron un bolo de Irinotecán/5FU/Folato solo. Para más información sobre las reacciones adversas en combinación con Bevacizumab, consultar la ficha técnica de bevacizumab.

Se ha estudiado Irinotecán en combinación con 5-Fu y Folato para el cáncer colorrectal metastásico.

Los datos de seguridad de las reacciones adversas de los estudios clínicos demuestran que se observaron muy frecuentemente acontecimientos adversos de grado 3 ó 4 del NCI posible o probablemente relacionados de las clases trastornos de la sangre y del sistema linfático, gastrointestinales y de la piel y del tejido subcutáneo según la clasificación por grupos y sistemas de MedDRA. Se han notificado las siguientes reacciones adversas consideradas como posible o probablemente relacionadas con la administración de Irinotecán en 145 pacientes tratados con irinotecán en terapia combinada con 5-Fu/Folato cada 2 semanas a la dosis recomendada de 180 mg/m<sup>2</sup>.

<b>Reacciones adversas notificadas con Irinotecán en combinada (180 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas)</b>		
<b>Clasificación por grupos y sistemas (SOC) de MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Término preferido (PT)</b>
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Trombocitopenia
	Muy frecuente	Neutropenia
	Muy frecuente	Anemia
	Frecuente	Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito

FARM. GABRIEL SAEZ  
 DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
 M.N. 12.813  
 MICROSULES ARGENTINA  
 IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Síndrome colinérgico
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea
	Muy frecuente	Vómitos
	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Dolor abdominal
	Frecuente	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia (reversible)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas
	Muy frecuente	Astenia
	Frecuente	Pirexia
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Aumento de las transaminasas (ALT y AST)
	Muy frecuente	Aumento de la bilirrubina en sangre
	Muy frecuente	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas (terapia combinada)

Se observó **diarrea grave** en el 13,1% de los pacientes que siguen las recomendaciones para el tratamiento de la diarrea. De los ciclos evaluables, el 3,9% tuvieron diarrea grave. Se observó una menor incidencia de **náuseas y vómitos** graves (2,1% y 2,8% de los pacientes, respectivamente).

Se observó **estreñimiento** relacionado con Irinotecán y/o Loperamida en el 3,4% de los pacientes.

Se observó **neutropenia** en el 82,5% de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos  $<500$  células/mm<sup>3</sup>) en el 9,8% de los pacientes. De los ciclos evaluables, el 67,3% tuvo un recuento de neutrófilos por debajo de 1.000 células/mm<sup>3</sup> incluyendo un 2,7% con un recuento de neutrófilos  $<500$  células/mm<sup>3</sup>. La recuperación total se alcanza generalmente en 7-8 días.

Se notificó **neutropenia febril** en el 3,4% de los pacientes y en el 0,9% de los ciclos.

Se produjeron **infecciones** en aproximadamente el 2% de los pacientes (0,5% de los ciclos) y se asociaron

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

con neutropenia grave en aproximadamente el 2,1% de los pacientes (0,5% de los ciclos), y fue mortal en 1 caso.

Se notificó **anemia** en el 97,2% de los pacientes (2,1% con hemoglobina <8 g/dl).

Se observó **trombocitopenia** (<100.000 células/mm<sup>3</sup>) en el 32,6% de los pacientes y el 21,8% de los ciclos. No se observó trombocitopenia grave (<50.000 células/mm<sup>3</sup>).

### **Síndrome colinérgico agudo**

Se observó síndrome colinérgico agudo transitorio grave en el 1,4% de los pacientes tratados en terapia combinada.

La **astenia** fue grave en el 6,2% de los pacientes tratados en terapia combinada. La relación causal con Irinotecán no se ha establecido claramente.

Se produjo **pirexia sin infección** y sin neutropenia grave concomitante, en el 6,2% de los pacientes tratados en terapia combinada.

### **Pruebas de laboratorio**

Se observaron niveles séricos transitorios (grados 1 y 2) de SGPT, SGOT, fosfatasa alcalina o bilirrubina en 15%, 11%, 11% y 10% de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepática progresiva.

De grado 3 transitorios se observaron en 0%, 0%, 0% y el 1% de los pacientes, respectivamente. No se observó ningún grado 4.

Se notificaron aumentos de amilasa y/o lipasa muy raramente.

Se han notificado casos raros de hipopotasemia e hiponatremia, en su mayoría relacionados con diarrea y vómitos.

## **OTRAS REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS EN ESTUDIOS CLÍNICOS CON RÉGIMEN SEMANAL PARA IRINOTECAN**

En estudios clínicos con Irinotecán se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales relacionados con el fármaco: dolor, sepsis, trastornos anorrectales, candidiasis gastrointestinal, hipomagnesemia, erupción cutánea, manifestaciones en la piel, alteración de la marcha, confusión, cefalea, síncope, enrojecimiento, bradicardia, infección del tracto urinario, dolor de

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813

IF-2020-14030770-APN-DGCA#ANMAT  
S.A. de S.C.I.A.

pecho, aumentó de la gamma glutamil transferasa, extravasación, síndrome de lisis tumoral, trastornos cardiovasculares (angina de pecho, parada cardiaca, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, trastorno vascular periférico, trastorno vascular) y eventos tromboembólicos (trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolia periférica, embolia pulmonar, tromboflebitis, trombosis y muerte súbita)

## VIGILANCIA POSTCOMERCIALIZACIÓN

No se conocen las frecuencias de la vigilancia postcomercialización (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por grupos y sistemas (SOC) de MedDRA	Término preferido (PT)
Infecciones e infestaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colitis pseudomembranosa una de los cuales se ha documentado bacteriológicamente (<i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Infecciones por hongosa</li> <li>• Infecciones víricasb</li> </ul>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia con anticuerpos antiplaquetarios</li> </ul>
Trastornos del sistema inmunológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidad</li> <li>• Reacción anafiláctica</li> </ul>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deshidratación (debida a diarrea y vómitos)</li> <li>• Hipovolemia</li> </ul>
Trastornos del sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos del habla generalmente transitorios; en algunos casos, este efecto se atribuyó al síndrome colinérgico observado durante o poco después de la perfusión de Irinotecán</li> <li>• Parestesia</li> <li>• Contracciones musculares involuntarias</li> </ul>
Trastornos cardiacos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión (durante o después de la perfusión)</li> <li>• Insuficiencia cardiocirculatoria*</li> </ul>
Trastornos vasculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión*</li> </ul>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La enfermedad pulmonar intersticial, que se presenta como infiltrados pulmonares, es poco frecuente durante el tratamiento con irinotecán; se han notificados efectos tempranos como</li> </ul>

FARM. GABRIEL SAEZ  
 DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
 IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT  
 MICROSULES ARGENTINA  
 S.A. de S.C.I.A.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disnea</li> <li>• Hipo</li> </ul>
Trastornos gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstrucción intestinal</li> <li>• Íleo: se han notificado casos de íleo no precedidos de colitis</li> <li>• Megacolon</li> <li>• Hemorragia gastrointestinal</li> <li>• Colitis; en algunos casos, la colitis se complicó por ulceración, hemorragias, íleo o infección</li> <li>• Tiflitis</li> <li>• Colitis isquémica</li> <li>• Colitis ulcerosa</li> <li>• Elevación sintomática o asintomática de las enzimas pancreáticas</li> <li>• Perforación intestinal</li> </ul>
Trastornos hepatobiliares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esteatosis hepática</li> <li>• Esteatohepatitis</li> </ul>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción en la piel</li> </ul>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calambres</li> </ul>
Trastornos renales y urinarios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda generalmente en pacientes con infección y/o con pérdida de volumen por toxicidad gastrointestinal grave*</li> <li>• Insuficiencia renal*</li> </ul>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones en el lugar de la perfusión</li> </ul>
Exploraciones complementarias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de la amilasa</li> <li>• Aumento de la lipasa</li> <li>• Hipopotasemia</li> <li>• Hiponatremia relacionada principalmente con diarrea y vómitos</li> <li>• Muy raramente se han notificado aumentos de las transaminasas (AST y ALT) en ausencia de metástasis hepática progresiva</li> </ul>
<p>* Se han observado casos poco frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia cardiocirculatoria en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociada con diarrea y/o vómitos, o sepsis.</p> <p><sup>a</sup> Por ej., neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>, aspergilosis broncopulmonar, candida sistémica.</p> <p><sup>b</sup> Por ej., herpes zóster, gripe, reactivación de la hepatitis B, colitis por citomegalovirus.</p>	

### Comunicación de reportes de reacciones adversas

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULLES ARGENTINA  
S.A. S. 2011

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

### **Sobredosis:**

Durante ensayos en fase I, se administraron dosis únicas de 345 mg/m<sup>2</sup> de Irinotecan a pacientes con diagnóstico de distintos tipos de cáncer. En otros ensayos esta dosis fue de 750 mg/m<sup>2</sup>. Los eventos adversos reportados en estos pacientes fueron similares a aquellos que fueron reportados con las dosis y esquemas recomendados. Existen reportes de sobredosis con esquemas que fueron aproximadamente el doble de la dosis terapéutica que, en ocasiones, fue fatal. Las reacciones adversas más significativas fueron: neutropenia grave y diarrea intensa.

Se deben instituir los máximos cuidados de soporte para prevenir la deshidratación secundaria a la diarrea y para tratar las complicaciones infecciosas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

### **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:**

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

### **Centro Nacional de Intoxicaciones:**

### **Hospital A. Posadas:**

0-800-333-0160

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

(011) 4654-6648 / 4658-7777

**Presentación:** Envases con 1, 2, 3, 4, 5, 25, 50 y 100 frascos-ampolla, siendo los cuatro últimos para el Uso Hospitalario Exclusivo.  
No todas las presentaciones se comercializan.

***Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 25°C***

***Proteger de la luz***

***Mantener fuera del alcance de los niños***

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 48.660

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE +54 (03327) 452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Fecha de última revisión:

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-13691586 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.06 20:33:14 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.06 20:32:36 -03:00

## **PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

Industria Argentina

### **SATIGENE**

#### **IRINOTECAN 100 mg**

Solución Inyectable

Vía de administración IV

Venta Bajo Receta Archivada

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Satigene y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Satigene
3. Cómo tomar Satigene
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Satigene
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Satigene y para que se utiliza**

Satigene pertenece al grupo de medicamentos denominados citostáticos (medicamentos contra el cáncer).

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

Satigene se utiliza para el tratamiento del cáncer avanzado de colon y recto en adultos, donde la enfermedad está en una etapa avanzada en intestino grueso, tanto en combinación con otros medicamentos (terapia combinada) como solo (monoterapia).

Su médico puede usar una combinación de irinotecán con 5-Fluoroacilo/Ácido Folínico (5-Fu/FA) y bevacizumab para tratar su cáncer de colon y recto.

Su médico puede usar una combinación de irinotecán con capacitabina con o sin bevacizumab para tratar su cáncer de colon y recto.

Su médico puede usar una combinación de irinotecán con cetuximab para el tratamiento del cáncer de intestino grueso (KRAS de tipo salvaje) es decir, un cierto tipo de cáncer conocido por expresar marcadores celulares conocidos como receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que son bloqueados por el anticuerpo monoclonal.

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Satigene**

### **No use Satigene**

- si es alérgico (hipersensible) a Irinotecan o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver sección 6)
- Si tiene alguna otra enfermedad intestinal o antecedentes de obstrucción intestinal
- Si está en periodo de lactancia
- Si tiene niveles altos de bilirrubina en sangre (más de 3 veces del límite superior normal)
- Si tiene un desequilibrio de las células de la sangre (insuficiencia medular grave)
- Si su estado de salud general no es bueno ((estado general de la OMS mayor de 2)
- Si está utilizando el remedio natural llamado hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Si se tiene que recibir o ha recibido recientemente vacunas vivas atenuadas (vacunas frente a la fiebre amarilla, varicela, herpes zóster, sarampión,

paperas, rubeola, tuberculosis, rotavirus, gripe) y durante los 6 meses siguientes a la interrupción de la quimioterapia.

- Si recibe Irinotecan en combinación con otros medicamentos, asegúrese de leer también el prospecto de los otros medicamentos en lo referente a contraindicaciones adicionales.

### **Advertencias y precauciones**

Este medicamento es únicamente para adultos.

En los pacientes de edad avanzada también se necesita una vigilancia especial. Dado que Irinotecán es un medicamento contra el cáncer, se le administrará en una unidad especial y bajo la supervisión de un médico cualificado en el uso de medicamentos contra el cáncer. El personal de la unidad le explicará las precauciones especiales que debe tener durante y después del tratamiento. Este prospecto le ayudará a recordarlo.

Si recibe Irinotecán en combinación con cetuximab, bevacizumab o capecitabina asegúrese de leer también el prospecto de estos medicamentos.

Antes de usar este medicamento dígame a su médico si cualquiera de los siguientes casos pueden aplicarle:

Si tiene problemas de corazón.

Si fuma, tiene la presión arterial o el colesterol alto, ya que pueden aumentar el riesgo de problemas cardiacos durante el tratamiento con este medicamento.

Si ha puesto o se debe poner algún tipo de vacuna

**Satigene** contiene sorbitol. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares (por ejemplo intolerancia a la fructosa), póngase en contacto con su médico antes de recibir este medicamento.

**Durante la administración de Irinotecán (90 minutos) y hasta 24 horas después de la administración** puede experimentar alguno de los siguientes síntomas:

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT  
MICROSULES ARGENTINA  
S:A. de S.C.I.I.A.

- Diarrea
- Sudoración
- Dolor abdominal
- Ojos llorosos
- Trastornos visuales
- Salivación excesiva

El término médico para denominar estos síntomas es "**síndrome colinérgico agudo**" y tiene tratamiento (con atropina). Si tiene alguno de estos síntomas **informe de inmediato a su médico**, que le administrará el tratamiento que necesite.

### **Uso de con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico que está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta y los medicamentos a base de plantas.

**Desde el día posterior al tratamiento con Irinotecán hasta el siguiente tratamiento** puede tener varios síntomas, que podrían ser graves y necesitar un tratamiento inmediato y una estricta supervisión médica.

Estos síntomas pueden ser:

#### *Diarrea*

Si la diarrea comienza más de 24 horas después de la administración de Irinotecán ("diarrea tardía") puede ser grave. Se observa a menudo unos 5 días después de la administración. La diarrea debe tratarse inmediatamente y vigilarse estrechamente. Inmediatamente después de la primera deposición líquida debe hacer lo siguiente:

1. Tome el tratamiento antidiarreico que el médico le haya prescrito exactamente como se lo haya indicado. No debe cambiar el tratamiento sin consultar con su médico. El tratamiento antidiarreico recomendado es loperamida (4 mg en la primera toma y después 2 mg cada 2 horas, también durante la noche puede tomar 4 mg cada 4 horas). Este tratamiento deberá

FARM. GABRIEL SAEZ  
 DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
 IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT  
 MICROSULES ARGENTINA  
 S.A. de S.C.I.A.

continuar durante al menos 12 horas después de la última deposición líquida. La dosis recomendada de loperamida no debe tomarse durante más de 48 horas.

2. Beba inmediatamente gran cantidad de agua y fluidos de rehidratación (por ejemplo agua, gaseosa, refrescos, sopa o soluciones de rehidratación oral).

3. Informe inmediatamente a su médico que supervisa el tratamiento de que sufre diarrea. Si no puede comunicarse con él, contacte con la unidad del hospital que supervisa el tratamiento con Irinotecán.

Es muy importante que estén informados de la aparición de la diarrea.

En los siguientes casos, se recomienda la hospitalización para el tratamiento de la diarrea:

- Si tiene diarrea así como fiebre (más de 38°C)
- Si tiene diarrea grave (y vómitos) con una gran pérdida de líquidos que hacen necesaria la hidratación intravenosa.
- Si sigue teniendo diarrea 48 horas después del inicio del tratamiento antidiarreico.

**¡Atención!** No tome ningún tratamiento para la diarrea que no sea el que le ha prescrito el médico o los líquidos indicados anteriormente. Siga las instrucciones del médico. El tratamiento antidiarreico no debe utilizarse para prevenir nuevos episodios de diarrea, aunque haya padecido diarrea tardía en ciclos anteriores.

#### *Fiebre*

Si tiene fiebre por encima de 38°C puede ser signo de infección, sobre todo si también ha tenido diarrea.

Contacte inmediatamente con el médico o la unidad del hospital que supervisa su tratamiento si tiene fiebre por encima de 38°C, para que ellos puedan administrarle el tratamiento necesario.

#### *Nauseas (sensación de malestar) y vómitos*

Si tiene náuseas y/o vómitos póngase en contacto inmediatamente con el médico o la unidad del hospital.

#### *Neutropenia*

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 42.813

MICROSULES ARGENTINA

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

Irinotecán puede causar disminución de la cifra de algunos tipos de glóbulos blancos de la sangre, que son importantes para combatir las infecciones. Es lo que se conoce como neutropenia. La neutropenia se observa con frecuencia durante el tratamiento con Irinotecán y es reversible. El médico le prescribirá periódicamente análisis de sangre para vigilar la evolución de esos glóbulos blancos. La neutropenia es grave y debe ser tratada de inmediato y vigilada cuidadosamente

#### *Dificultad para respirar*

Si tiene dificultades para respirar, póngase en contacto con su médico de inmediato.

#### *Alteración de la función hepática*

Antes de comenzar el tratamiento con Irinotecán y antes de cada ciclo de tratamiento, el médico supervisará el funcionamiento del hígado (mediante análisis de sangre).

#### *Alteración de la función renal*

Dado que este medicamento no se ha estudiado en pacientes con problemas renales, consulte a su médico si usted los padece. Se han notificado casos de disfunción renal.

#### *Radioterapia*

Si recientemente ha recibido tratamiento con radioterapia pélvica o abdominal, puede tener mayor riesgo de desarrollar supresión de médula ósea. Hable con su médico antes de iniciar el tratamiento con Irinotecan.

#### *Trastornos cardiacos*

Informe a su médico si padece o ha padecido una enfermedad cardiaca o si anteriormente ha recibido medicamentos para el cáncer. Su médico le controlará de cerca y le comentará cómo se pueden reducir los factores de riesgo (por ejemplo, fumar, presión arterial alta y un alto contenido de grasa).

#### *Trastornos vasculares*

Irinotecan se asocia en rara ocasiones con trastornos de la circulación (coágulos de sangre en los vasos de las piernas y los pulmones) y pueden ocurrir raramente en pacientes con múltiples factores de riesgo.

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.613  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

### Otros

Este medicamento puede producir aftas en la boca o en los labios, a menudo en las primeras semanas después de comenzar el tratamiento. Esto puede producir dolor en la boca, sangrado o incluso problemas para comer. Su médico o enfermero pueden sugerir formas de reducir esto, como cambiar la forma en que come o cómo se cepilla los dientes. Si es necesario, su médico le puede recetar medicamentos para el dolor.

**Si tiene uno o más de los síntomas citados anteriormente tras haber regresado a casa desde el hospital, póngase en contacto de inmediato con el médico o con la unidad del hospital que supervisa su tratamiento con Irinotecán.**

### Otros medicamentos e Irinotecán:

Es importante que usted informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Incluso si está tomando medicamentos a base de plantas medicinales. Irinotecan puede interactuar con varios medicamentos y suplementos, que pueden aumentar o disminuir el nivel del medicamento en su sangre.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos usados para tratar la epilepsia (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y fosfenitoína).
- Medicamentos usados para tratar infecciones fúngicas (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol).
- Medicamentos usados para tratar infecciones bacterianas (claritromicina, eritromicina y telitromicina).
- Medicamentos usados para tratar la tuberculosis (rifampicina y rifabutina).
- Hierba de San Juan (un suplemente dietético a base de plantas).
- Vacunas vivas atenuadas.

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

- Medicamentos usados para tratar el HIV (indinavir, ritonavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, atazanavir y otros).
  - Medicamentos para suprimir su sistema inmunológico para prevenir el rechazo en trasplantes (ciclosporina y tacrolimus).
  - Medicamentos usados para tratar el cáncer (regorafenib, crizotinib e idelalisib).
  - Antagonistas de la vitamina K (anticoagulantes comunes, como la warfarina).
  - Medicamentos usados para relajar los músculos durante la anestesia general y cirugía (suxametonio).
  - 5-Fluorouracilo/Folinato de calcio
  - Bevacizumab (inhibidor del crecimiento de vasos sanguíneos).
  - Cetuximab (un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico).
- Mientras esté en tratamiento con Irinotecan, no empiece ni deje de tomar ningún medicamento sin consultarlo antes con su médico.

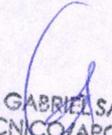
Si necesita una operación, informe a su médico o anestesista que está utilizando este medicamento, ya que puede alterar el efecto de algunos medicamentos usados durante una cirugía

## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

### **No use Irinotecán**

- Si está en periodo de lactancia
- No debería recibir Irinotecán si está embarazada
- Si usted o su pareja están siendo tratados con Irinotecán, debe evitar quedarse embarazada durante el tratamiento. Las mujeres en edad fértil y los hombres deberían utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y hasta pasados al menos:
  - para hombres, tres meses después del cese de la terapia
  - para mujeres, un mes después del cese de la terapia

Si a pesar de ello se queda embarazada durante este periodo, debe informar de inmediato a su médico.

  
 FARM. GABRIEL SAEZ  
 DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
 M.N. 12.813  
 MICROBIOL. DGA#ANMAT  
 S.A. de S.C.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

### **Conducción y uso de máquinas**

Durante las primeras 24 horas posteriores a la administración de Irinotecan puede que se sienta mareado o tenga trastornos visuales. Si le ocurre, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

### **3. Cómo usar Satigene**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda consulte con su médico o farmacéutico.

#### **Sólo para adultos.**

Irinotecán le será administrado en forma de perfusión en vena durante un periodo de 90 minutos.

La cantidad de Irinotecán que se le administrará dependerá de su edad, peso y estado de salud general. El médico calculará su superficie corporal en metros cuadrados ( $m^2$ ) en base a su altura y su peso. La dosis también dependerá de los otros tratamientos que haya recibido para el cáncer.

Si ha sido tratado con anterioridad con 5-fluorouracilo, normalmente se le administrará Irinotecán solo, comenzando con una dosis de  $350 \text{ mg}/m^2$  cada 3 semanas.

Si no ha sido tratado con anterioridad con quimioterapia, normalmente se le administrará  $180 \text{ mg}/m^2$  de irinotecán cada dos semanas. Esto irá seguido de Folínito de calcio y 5-fluorouracilo.

Si recibe usted irinotecán junto con cetuximab, no se le debe administrar irinotecán hasta que haya pasado al menos 1 hora desde el final de la perfusión de cetuximab.

Siga las recomendaciones del médico acerca de su tratamiento actual.

Puede que el médico ajuste estas dosis en función de su estado y de los efectos adversos.

#### **Si recibe más Satigene del que debe:**

  
FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

En caso de que se le administre una dosis mayor de Irinotecán de la que requiera los efectos adversos pueden ser graves. Deberá tener el máximo cuidado para prevenir la deshidratación por diarrea y tratar cualquier complicación infecciosa. Si cree que se le ha administrado una dosis mayor póngase en contacto con su médico.

### **Si olvidó usar Satigene**

Consulte con su médico para recibir instrucciones si se pierde una cita para su inyección de Irinotecan. No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Algunos de esos efectos adversos deben recibir tratamiento de inmediato.**

**Estos son:**

- diarrea
- un descenso en el número de neutrófilos granulocitos, un tipo de células blancas de la sangre, que juegan un papel importante en la lucha contra las infecciones.
- fiebre.
- náuseas y vómitos.
- dificultades para respirar (posible síntoma de reacciones alérgicas graves).

Ver también las instrucciones descritas en la sección "**Advertencias y precauciones**" cuidadosamente y sígalas si tiene algunos de los efectos adversos enumerados a continuación.

**Otros efectos adversos incluyen:**

*Efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes):*

- Trastornos de la sangre incluyendo un número anormalmente bajo de un tipo de glóbulos blancos de la sangre, neutrófilos granulocitos (neutropenia), y la disminución de la cifra de hemoglobina en la sangre (anemia)
- En terapia combinada, trombocitopenia (disminución de la cifra de plaquetas en la sangre causando moratones, tendencia al sangrado y sangrado anormal
- Fiebre en monoterapia.
- Infecciones en monoterapia.
- Diarrea tardía grave
- Náuseas (sensación de malestar) y vómitos intensos en monoterapia
- Caída del cabello (vuelve a crecer una vez terminado el tratamiento)
- En terapia combinada, aumento transitorio y entre leve y moderado de las concentraciones séricas de algunas enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina) o de la bilirrubina.

*Efectos adversos frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 pacientes pero a más de 1 de cada 100):*

- Síndrome colinérgico agudo grave y transitorio: los principales síntomas se definen como diarrea temprana y otros tales como dolor abdominal; ojos enrojecidos, doloridos, con picor o llorosos (conjuntivitis); rinorrea (rinitis); tensión arterial baja; dilatación de los vasos sanguíneos (vasodilatación); sudoración; escalofríos, sensación de malestar general y de enfermedad; mareos; trastornos visuales; pupilas contraídas; lagrimeo y aumento de la salivación, que se producen durante la perfusión de Irinotecán o en las 24 horas posteriores.
- Disminución de la cifra de plaquetas en la sangre (trombocitopenia), que eleva el riesgo de hematomas y hemorragias, en monoterapia.
- Fiebre en terapia combinada.
- Infecciones en terapia combinada.
- Infecciones asociadas a un descenso importante de la cifra de cierto tipo de glóbulos blancos de la sangre (neutropenia), que causaron la muerte en 3 casos.

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

- Fiebre asociada a un descenso importante de la cifra de cierto tipo de glóbulos blancos de la sangre (neutropenia febril).
- Náuseas (sensación de malestar) y vómitos intensos (estar enfermo), en terapia combinada.
- Pérdida de líquidos (deshidratación), asociada frecuentemente a diarrea, vómitos o ambos.
- Estreñimiento
- Debilidad (astenia)
- Elevación transitoria y entre leve y moderada de las concentraciones séricas de algunas enzimas hepáticas (transaminasas, fosfatasa alcalina) o bilirrubina, en monoterapia.
- Elevación transitoria y entre leve y moderada de la creatinina en la sangre.
- Elevación importante (grado 3) y transitoria de la concentración sérica de bilirrubina, en terapia combinada

*Efectos adversos poco frecuentes (afectan a menos de 1 paciente de cada 100 pero a más de 1 de cada 1.000):*

- Reacción alérgica leve (erupciones en la piel incluyendo enrojecimiento, picor, urticaria, conjuntivitis, rinitis).
- Reacciones cutáneas leves.
- Reacciones leves en el sitio de perfusión.
- Afección pulmonar que se manifiesta por falta de aliento, tos seca y estertores crepitantes inspiratorios (enfermedad pulmonar intersticial); efectos tempranos, como dificultad para respirar.
- Obstrucción parcial o completa del intestino (obstrucción u oclusión intestinal, íleo), hemorragia intestinal o estomacal
- Inflamación intestinal que causa dolor abdominal y/o diarrea (trastorno conocido como colitis pseudomembranosa).
- Insuficiencia renal, tensión arterial baja o insuficiencia cardiocirculatoria en pacientes que presentaron episodios de deshidratación asociados a diarrea y/o vómitos o sepsis.

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

*Efectos adversos raros (afectan a menos de 1 paciente de cada 1.000 pero a más de 1 de cada 10.000)*

- Reacción alérgica grave que cursan con hinchazón de las manos, los pies, los tobillos, la cara, los labios, la boca o la garganta que pueden dificultar la deglución o la respiración (reacciones anafilácticas /anafilactoides).
- Contracciones o calambres musculares y adormecimiento (parestesias).
- Inflamación del intestino grueso que causa dolor abdominal (colitis, que incluyen la tiflitis y las colitis isquémica y ulcerosa).
- Perforación intestinal
- Pérdida de apetito
- Dolor abdominal
- Inflamación de las membranas mucosas
- Descenso de las concentraciones de potasio y sodio en la sangre, debido principalmente a la diarrea y los vómitos.
- Inflamación del páncreas sintomática o asintomática (principalmente causa dolor abdominal)
- Elevación de la tensión arterial durante la administración y después de ella.

*Efectos adversos muy raros (afectan a menos de 1 paciente de cada 10.000)*

- Trastornos transitorios del habla
- Elevación de las concentraciones de algunas enzimas digestivas que degradan los azúcares (amilasa) y las grasas (lipasa).
- Un caso de descenso de las plaquetas en sangre con anticuerpos antiplaquetarios.

*Efectos adversos de frecuencia desconocida:*

- Erupción cutánea
- Número anormalmente bajo de células blancas de la sangre (leucopenia).

Si recibe Irinotecán en combinación con cetuximab, algunos de los posibles efectos adversos también pueden guardar relación con esta asociación. Estos

F. A. P. MADRILEJAZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.613  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.G.I.A.

efectos adversos pueden incluir una erupción parecida al acné (erupción acneiforme). Por lo tanto, asegúrese de leer también el prospecto de cetuximab.

Si recibe Irinotecán en combinación con capecitabina, algunos de los posibles efectos adversos también pueden guardar relación con esta asociación. Estos efectos adversos pueden incluir: formación o presencia de coágulos de sangre (muy frecuente), reacciones alérgicas graves, infarto de miocardio, y fiebre asociada a un descenso importante de la cifra de un tipo de glóbulos blancos de la sangre (frecuente). Por lo tanto, asegúrese de leer también el prospecto de capecitabina.

Si recibe Irinotecán en combinación con capecitabina y bevacizumab, algunos de los posibles efectos adversos también pueden guardar relación con esta asociación. Estos efectos adversos pueden incluir: descenso de la cifra de un tipo de glóbulos blancos de la sangre (neutropenia), formación o presencia de coágulos de sangre, tensión arterial alta, e infarto de miocardio. Por lo tanto, asegúrese de leer también el prospecto de capecitabina y bevacizumab.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o, farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, y a Microsules Argentina.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:***

***- <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>***

***- o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”***

### **5. Conservación de Satigene**

Mantener el medicamento, a temperatura ambiente (15 – 25)°C, protegido de

la luz. No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y corresponde al último día del mes que se indica.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Presentaciones:**

Envases con 1, 2, 3, 4, 5, 25, 50 y 100 frascos-ampolla, siendo los cuatro últimos para el Uso Hospitalario Exclusivo.

No todas las presentaciones se comercializan.

### **Composición:**

Cada frasco ampolla contiene:

Irinotecan clorhidrato (como trihidrato) 100 mg

Excipientes: Sorbitol, Ácido láctico, Agua para inyectable c.s.p. 5 ml

### **Sobredosificación**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

#### **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:**

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

#### **Centro Nacional de Intoxicaciones:**

#### **Hospital A. Posadas:**

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

**"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.660

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA

IF-2020-14030770-APN-DGA#ANMAT

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.  
MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

*Ruta Panamericana Km 36,5*

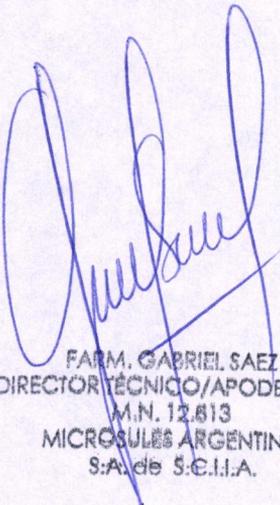
B1619IEA – Garín (Pdo. de Escobar)

Pcia. de Buenos Aires- República Argentina

TE (+54) 03327 452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Fecha de revisión



FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.613  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-13691586 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.06 20:32:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.06 20:32:46 -03:00