



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

DISPOSICIÓN N°

977

BUENOS AIRES, 27 NOV 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013214-14-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., representante de TEVA PHARMACEUTICALS INDUSTRIES, solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SIBUDAN / IRINOTECAN, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, IRINOTECAN 100 mg/5 ml - 40 mg/2 ml, aprobada por Certificado N° 47.471.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



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

DISPOSICIÓN Nº **7977**

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 299 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada SIBUDAN / IRINOTECAN, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, IRINOTECAN 100 mg/5 ml - 40 mg/2 ml, aprobada por Certificado Nº 47.471 y Disposición Nº 7004/98, propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., representante de TEVA PHARMACEUTICALS INDUSTRIES, cuyos textos constan de fojas 148 a 153, 206 a 211 y 264 a 269, para los rótulos, de fojas 97 a 136, 155 a 194 y 213 a 252, para los prospectos y de fojas 137 a 147, 195 a 205 y 253 a 263, para la información para el paciente.



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

DISPOSICIÓN N° **7977**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7004/98 los rótulos autorizados por las fojas 148 a 153, los prospectos autorizados por las fojas 97 a 136 y la información para el paciente autorizada por las fojas 137 a 147, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.


ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.471 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013214-14-0

DISPOSICIÓN N° **7977**

Jfs


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



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**7.977**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.471 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SIBUDAN / IRINOTECAN, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, IRINOTECAN 100 mg/5 ml – 40 mg/2 ml.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7004/98.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006493-98-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5187/08.	Rótulos de fs. 148 a 153, 206 a 211 y 264 a 269, corresponde desglosar de fs. 148 a 153. Prospectos de fs. 97 a 136, 155 a 194 y 213 a 252, corresponde desglosar de fs. 97 a 136. Información para el paciente de fs. 137 a 147, 195 a 205 y 253 a 263, corresponde desglosar de fs. 137 a 147.



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

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.471 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... **27 NOV 2014**

Expediente N° 1-0047-0000-013214-14-0

DISPOSICIÓN N°

7977

Jfs

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



SIBUDAN®
Irinotecan
Solución inyectable

7977



PROYECTO DE RÓTULO: ETIQUETA SIBUDAN® 40 mg/2 ml

SIBUDAN®

IRINOTECAN 40 mg/2 ml

Solución inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada.

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución contiene: Clorhidrato de Irinotecan (como base de la sal trihidratada)
20 mg.

Mantener a temperatura ambiente de 15°C a 30° C.

Protéjase de la luz.

NO CONGELAR.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Especialidad
Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47471

Lote:

Vto:

SEPTIEMBRE/2014

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



SIBUDAN®
Irinotecan
Solución inyectable

7977



PROYECTO DE RÓTULO: ETIQUETA SIBUDAN® 100 mg/5 ml

SIBUDAN®

IRINOTECAN 100 mg/5 ml

Solución inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada.

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución contiene: Clorhidrato de Irinotecan (como base de la sal trihidratada)
20 mg.

Mantener a temperatura ambiente de 15°C a 30° C.

Protéjase de la luz.

NO CONGELAR.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Especialidad
Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47471

Lote:

Vto:

SEPTIEMBRE/2014

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

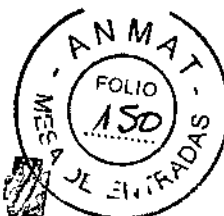
ALBERTO R. BARROS
APODERADO

Farm. ~~Jorgelina~~ Ferrini
Coe. Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



SIBUDAN®
Irinotecan
Solución inyectable

7970



PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE SIBUDAN® 40 mg/2 ml

SIBUDAN®

IRINOTECAN 40 mg/ 2 ml

Solución inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

1 frasco-ampolla de 2 ml.

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución contiene: Clorhidrato de Irinotecan (como base de la sal trihidratada) 20 mg.

Excipientes: Sorbitol, Ácido láctico y Agua para inyección.

Mantener a temperatura ambiente de 15°C a 30°C

Protéjase de la luz.

NO CONGELAR.

Se recomienda que el frasco permanezca en su estuche hasta su utilización.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47471

Lote:

Vto:

Iguals características tendrán los envases de 2, 3, 4, 5 y 10 frascos ampolla.

SEPTIEMBRE/2014

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. **Magdalena Ferrini**
Co. Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



SIBUDAN®
Irinotecan
Solución inyectable

7970



PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE SIBUDAN® 40 mg/2 ml USO HOSPITALARIO

SIBUDAN®

IRINOTECAN 40 mg/ 2 ml

Solución inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

25 frascos-ampolla de 2 ml - USO HOSPITALARIO

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución contiene: Clorhidrato de Irinotecan (como base de la sal trihidratada)
20 mg.

Excipientes: Sorbitol, Ácido láctico y Agua para inyección.

Mantener a temperatura ambiente de 15°C a 30°C

Protéjase de la luz.

NO CONGELAR.

Se recomienda que el frasco permanezca en su estuche hasta su utilización.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47471

Lote:

Vto:

Iguales características tendrán los envases de 50 y 100 frascos ampolla para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

SEPTIEMBRE/2014

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. ~~Verónica~~ Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



SIBUDAN®
Irinotecan
Solución inyectable

7977



PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE SIBUDAN® 100 mg/5 ml

SIBUDAN®

IRINOTECAN 100 mg/ 5 ml

Solución inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

1 frasco-ampolla de 5 ml.

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución contiene: Clorhidrato de Irinotecan (como base de la sal trihidratada) 20 mg.

Excipientes: Sorbitol, Ácido láctico y Agua para inyección.

Mantener a temperatura ambiente de 15°C a 30°C

Protéjase de la luz.

NO CONGELAR.

Se recomienda que el frasco permanezca en su estuche hasta su utilización.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47471

Lote:

Vto:

Iguals características tendrán los envases de 2, 3, 4, 5 y 10 frascos ampolla.

SEPTIEMBRE/2014

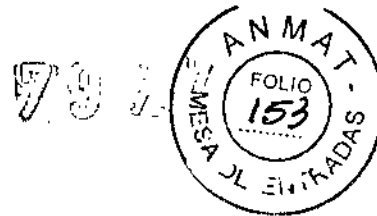
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO A. BARROS
APODERADO

Farm. ~~Angela~~ **Angela Ferrini**
CA - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



SIBUDAN®
Irinotecan
Solución inyectable



PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE SIBUDAN® 100 mg/5 ml USO HOSPITALARIO

SIBUDAN®

IRINOTECAN 100 mg/ 5ml

Solución inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

25 frascos-ampolla de 5 ml - USO HOSPITALARIO

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución contiene: Clorhidrato de Irinotecan (como base de la sal trihidratada)
20 mg.

Excipientes: Sorbitol, Ácido láctico y Agua para inyección.

Mantener a temperatura ambiente de 15°C a 30°C

Protéjase de la luz.

NO CONGELAR.

Se recomienda que el frasco permanezca en su estuche hasta su utilización.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47471

Lote:

Vto:

Iguals características tendrán los envases de 50 y 100 frascos ampolla para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

SEPTIEMBRE/2014

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorge Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

779 77



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve esta información, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, **CONSULTE A SU MÉDICO.**
- Este medicamento ha sido recetado solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarlos, ni lo utilice para tratar otra enfermedad.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es SIBUDAN® y para qué se utiliza?

SIBUDAN® pertenece a un grupo de medicamentos denominados antineoplásicos (medicamentos para tratar el cáncer) y se utiliza para el tratamiento del Cáncer avanzado de colon y recto en adultos, tanto solo como en combinación con otros medicamentos.

- **SIBUDAN®** combinado con 5-fluorouracilo y leucovorina, en pacientes que no han recibido una quimioterapia anterior para la enfermedad avanzada.
- **SIBUDAN®** como único medicamento, para pacientes en los que ha fracasado un tratamiento previo que contiene 5-fluorouracilo.
- **SIBUDAN®** combinado con cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con Cáncer de colon o recto metastásico que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada o después del fracaso de un tratamiento que haya incluido Irinotecan.
- **SIBUDAN®** combinado con 5-fluorouracilo, leucovorina y bevacizumab está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con Cáncer metastásico de colon o recto.

SEPTIEMBRE/2014

1

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

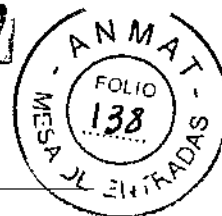
ALBERTO R. BARROS
APODERADO

Ferrini Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

7977



- **SIBUDAN®** combinado con capecitabina con o sin bevacizumab está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con Cáncer metastásico de colon o recto.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar **SIBUDAN®**?

Consulte a su médico si tiene alguna duda sobre cómo actúa **SIBUDAN®** o por qué se le ha recetado este medicamento.

Antes de usar **SIBUDAN®**

Su tratamiento con **SIBUDAN®** sólo será prescrito por un doctor con experiencia en terapias contra el cáncer.

Siga cuidadosamente todas las instrucciones que le haya dado su médico. Éstas pueden ser diferentes de las contenidas en esta información.

Lea las siguientes instrucciones antes de usar **SIBUDAN®**.

No debe usar **SIBUDAN®**:

- Si es alérgico (hipersensible) a Irinotecan o a cualquiera de los demás componentes de **SIBUDAN®**, detallados en la sección 7.
- Si padece o ha padecido enfermedad del intestino inflamatoria crónica u obstrucción intestinal.
- Si usted está embarazada o cree que pudiera estarlo, o está en periodo de lactancia.
- Si tiene altos los niveles de bilirrubina en sangre (más de 3 veces el límite superior normal).
- Si tiene insuficiencia grave de la médula ósea.
- Si puede realizar, aunque sea de forma limitada, sus cuidados personales y necesita estar en cama o sentado más de la mitad de las horas en que está despierto (pacientes con estado general de la OMS>2).
- Si está usted utilizando Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- Si tiene problemas hereditarios raros de intolerancia de la fructosa.

Si está bajo tratamiento combinado de **SIBUDAN®** con cetuximab, bevacizumab o capecitabina, se recomienda consultar el prospecto de dichos medicamentos.

Tenga especial cuidado con **SIBUDAN®**:

- Si su estado de salud no le permite desempeñar ningún trabajo, aún siendo capaz de realizar todos sus cuidados personales y moverse más de la mitad de las horas en que está despierto (pacientes con estado general de la OMS=2) o si encuentra dificultad para seguir las recomendaciones del manejo de los efectos adversos.

SEPTIEMBRE/2014

2

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

7977



Necesitará un seguimiento especial debido a la gravedad y frecuencia de dichos efectos.

- Si presenta riesgo de una gran disminución del número de glóbulos blancos denominados neutrófilos (neutropenia grave) o requiere un seguimiento más estrecho. En estos casos, su médico puede considerar la administración del medicamento semanalmente.
- Debido a la diarrea que puede aparecer después de la administración. Tan pronto aparezca la primera deposición líquida, debe beber importantes cantidades de bebidas que contengan electrolitos y comenzar un tratamiento antidiarreico adecuado. Este tratamiento será recetado por su médico. Una vez fuera del hospital, debe obtener esta medicación para que pueda tratar la diarrea tan pronto como aparezca. Debe informar a su médico o al hospital donde se le haya suministrado **SIBUDAN®** de la aparición de diarrea. Si ha recibido radioterapia abdominal o pélvica, su nivel basal de glóbulos blancos es elevado, su movilidad corporal es limitada (grado ≥ 2 en la clasificación del estado general de salud de la OMS) o es mujer, tiene más probabilidades de sufrir diarrea (Ver **¿Cuáles son los posibles efectos adversos de SIBUDAN®?**). Si ya ha sufrido una diarrea grave anteriormente, es probable que su médico le reduzca la dosis de **SIBUDAN®**.
- Si la diarrea se acompaña de un número bajo de glóbulos blancos (neutrófilos) en sangre, se le administrará un antibiótico y el tratamiento para la diarrea. Será necesario acudir a un hospital para recibir un tratamiento adecuado cuando presente diarrea acompañada de fiebre, diarrea grave o dicha diarrea dure más de 48 horas tras iniciar el tratamiento con el medicamento antidiarreico (loperamida).
- Su médico podría realizarle análisis de sangre semanales. Si la disminución del número de glóbulos blancos va acompañada de fiebre, deberá acudir al hospital para recibir un tratamiento de urgencia. En estos casos su médico puede considerar una reducción de la dosis de **SIBUDAN®**.
- Si su función hepática está alterada, le harán análisis de sangre semanalmente, debido a un mayor riesgo de toxicidad.
- Por la posible aparición de náuseas y vómitos, ya que necesitará tratamiento con medicamentos para evitar los vómitos (antieméticos). Si presenta vómitos junto con diarrea tardía, necesitará ser hospitalizado.
- Si durante el tratamiento aparecen síntomas como sudoración, calambres en el abdomen, lagrimeo, contracción de la pupila y salivación (conocidos como síndrome colinérgico agudo (Ver **¿Cuáles son los posibles efectos adversos de SIBUDAN®?**). Si padece o ha padecido este síndrome se le administrará sulfato de atropina para tratarlo.
- En caso de tener problemas respiratorios, de padecer asma, utilizar fármacos que puedan afectar el sistema respiratorio (neumotóxicos), estar sometido a radioterapia o en tratamiento con fármacos denominados estimuladores de colonias. Su función respiratoria se revisará antes y durante el tratamiento (Ver **¿Cuáles son los posibles efectos adversos de SIBUDAN®?**).
- Si es anciano, ya que sus funciones biológicas se encuentran disminuidas y puede ser necesario ajustar la dosis (Ver **¿Cómo usar SIBUDAN®?**).
- Si padece problemas de riñón o éstos aparecen durante el tratamiento.

SEPTIEMBRE/2014

3

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO F. BARROS
APODERADO

Ferrini, Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

797



- Si está en tratamiento con medicamentos denominados inhibidores o inductores de la vía del citocromo P4503A (por ejemplo ketoconazol, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína).

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben usar métodos anticonceptivos para evitar el embarazo durante el tratamiento con **SIBUDAN®** y por lo menos 3 meses después de finalizarlo.

Si estás recibiendo **SIBUDAN®** en combinación con cetuximab, bevacizumab o capecitabina se recomienda consultar el prospecto de dichos medicamentos.

Fiebre

Si su temperatura aumenta por encima de 38°C, puede ser un signo de infección, especialmente, si tiene también diarrea. Si le sube la fiebre (por encima de 38°C) contacte inmediatamente con su médico o con servicio en el que le tratan, para que ellos puedan administrarle el tratamiento necesario.

Radioterapia

Antes de recibir tratamiento con **SIBUDAN®**, informe a su médico si alguna vez ha recibido radioterapia.

Vacunas

Antes de recibir tratamiento con **SIBUDAN®**, informe a su médico si se ha vacunado o si tiene previsto hacerlo.

Uso de otros medicamentos

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

Es especialmente importante que informe a su médico si utiliza alguno de los siguientes medicamentos:

- Suxametonio y otros bloqueantes neuromusculares (medicamentos utilizados durante operaciones quirúrgicas).
- Ketoconazol (medicamento para el tratamiento de infecciones por hongos).
- Carbamazepina, fenobarbital o fenitoína (medicamentos para el tratamiento de la epilepsia).
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (Ver **¿Qué necesita saber antes de empezar a usar SIBUDAN®?**, **No debe usar SIBUDAN®**).

Si está siendo tratado también con bevacizumab (otro medicamento quimioterápico que puede ser añadido al esquema de tratamiento de Irinotecan) su médico puede cambiar la dosis de **SIBUDAN®** que está recibiendo si tiene diarrea grave, o una reducción importante del número de glóbulos blancos de la sangre.

SEPTIEMBRE/2014

4

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO R. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable



Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Si está embarazada o cree que pudiera estarlo, no debe usar **SIBUDAN®**. No hay información sobre la utilización de **SIBUDAN®** en la mujer embarazada, aunque sí se han observado alteraciones en el feto en animales de experimentación.

Si está en edad fértil, debe evitar el embarazo e informar inmediatamente a su médico en caso de que éste tuviera lugar (Ver **¿Qué necesita saber antes de empezar a usar SIBUDAN®?**, **No debe usar SIBUDAN®**).

Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento con **SIBUDAN®** y al menos durante los tres meses siguientes a la finalización del tratamiento.

La lactancia debe interrumpir durante el tratamiento con **SIBUDAN®**. No hay información sobre el paso de **SIBUDAN®** a la leche materna en el ser humano, pero Irinotecan, sí se ha detectado en la leche de ratas en período de lactancia. (Ver **¿Qué necesita saber antes de empezar a usar SIBUDAN®?**, **No debe usar SIBUDAN®**).

Conducción y uso de máquinas

En algunos casos, **SIBUDAN®** puede producir efectos adversos que pueden afectar a la capacidad de conducir y manejar herramientas o máquinas. Contacte con su médico si tiene alguna duda.

Durante las primeras 24 horas después de la administración de **SIBUDAN®**, puede sentir mareos o alteraciones de la visión. Si se presentan estos síntomas, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

Información importante sobre algunos componentes de **SIBUDAN®**

SIBUDAN® contiene sorbitol. Si padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte a su médico antes de que se le administre este medicamento.

3. ¿Cómo usar **SIBUDAN®**?

Su médico establecerá la dosis y duración del tratamiento más adecuada, de acuerdo a su estado y a la respuesta al tratamiento.

Este medicamento se debe administrar sólo en adultos.

Si recibe **SIBUDAN®** en combinación con otros medicamentos se recomienda consultar los prospectos correspondientes.

SEPTIEMBRE/2014

5

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO F. BARROS
APODERADO

Ferrini, Jorgelina
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable



Durante el tratamiento, puede que su médico considere necesario ajustar su dosis debido a la aparición de efectos adversos y según su gravedad.

- **Pacientes con alteración de la función hepática:**
En los pacientes con un estado general de la OMS ≤ 2 (pacientes que pueden llegar a presentar restricciones en la realización de actividad física), la dosis inicial de **SIBUDAN®** depende de los niveles de bilirrubina en sangre. Si tiene el nivel de bilirrubina y el tiempo de protrombina (sustancia que interviene en la coagulación) elevados, le realizarán recuentos sanguíneos completos con frecuencia, porque existe mayor riesgo de toxicidad en sangre. El médico realizará un ajuste de la dosis de **SIBUDAN®** en función de los niveles que presente (Ver *¿Qué necesita saber antes de empezar a usar SIBUDAN®?*, *Tenga especial cuidado con SIBUDAN®*)

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática tratados con **SIBUDAN®** en combinación.

- **Pacientes con alteración de la función renal:**
En este caso su médico no le recomendará **SIBUDAN®**, ya que no hay estudios en este tipo de pacientes (Ver *¿Qué necesita saber antes de empezar a usar SIBUDAN®?*, *Tenga especial cuidado con SIBUDAN®*)
- **Ancianos:**
Debido a que las funciones biológicas suelen estar disminuidas, su médico le ajustará la dosis y será necesaria una vigilancia más intensa (Ver *¿Qué necesita saber antes de empezar a usar SIBUDAN®?*, *Tenga especial cuidado con SIBUDAN®*)
- **Niños:**
No se recomienda su uso en niños ya que no se conoce la seguridad y eficacia de **SIBUDAN®** en este grupo de pacientes.

Si recibe más SIBUDAN® del que debiera

Aunque no es probable, si recibiera más **SIBUDAN®** del que debiera, podrían aparecer algunos de los efectos adversos conocidos del medicamento. Consulte inmediatamente a su médico, ya que debe ser ingresado en una unidad hospitalaria especializada. No se conoce ningún antídoto para la sobredosificación por **SIBUDAN®**.

Se han comunicado casos de sobredosificación a dosis de hasta aproximadamente dos veces la dosis terapéutica recomendada. Las reacciones adversas más significativas fueron una disminución importante de glóbulos blancos denominados neutrófilos y diarrea grave. Deberán proporcionarse los máximos cuidados para prevenir la deshidratación debida a la diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa.

Si interrumpe el tratamiento con SIBUDAN®

SEPTIEMBRE/2014

6

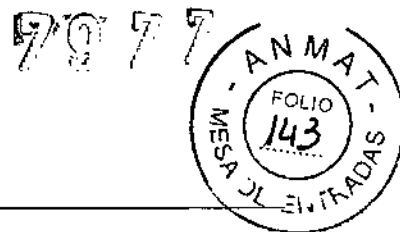
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Fern. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable



Su médico le indicará la duración del tratamiento con **SIBUDAN®**.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **SIBUDAN®**?

Al igual que todos los medicamentos, **SIBUDAN®** puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Su médico le informará de los posibles efectos adversos, y le explicará los riesgos y beneficios de su tratamiento. Algunos de estos efectos adversos se deben tratar inmediatamente.

Si recibe **SIBUDAN®** en combinación con cetuximab, bevacizumab o capecitabina, algunos de los efectos adversos que puede presentar pueden estar relacionados con dichas combinaciones, por lo tanto, debe leer el prospecto de cetuximab, bevacizumab y/o capecitabina.

Las reacciones adversas descritas a continuación se refieren al tratamiento con **SIBUDAN®** solo o en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina.

- *Infecciones e infestaciones*
Se pueden producir casos de infección generalizada (sepsis) acompañados de una reducción de la capacidad de filtración de los riñones, una disminución de la tensión sanguínea (hipotensión) o un fallo cardiocirculatorio.
- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*
Durante el tratamiento con **SIBUDAN®**, solo o combinado, puede desarrollar una disminución del número de glóbulos blancos de la sangre (neutropenia) que en algunos casos puede ser grave y presentarse junto con fiebre, o infección (Ver **¿Qué necesita saber antes de empezar a usar SIBUDAN®?, Tenga especial cuidado con SIBUDAN®**)
También puede disminuir el número de glóbulos rojos en la sangre (anemia), así como la cantidad de plaquetas (trombocitopenia).
- *Trastornos del sistema inmunológico*
Se pueden producir reacciones alérgicas leves y reacciones de tipo alérgico generalizadas.
- *Trastornos del sistema nervioso*
Puede percibir alteraciones transitorias en su forma de hablar.
- *Trastornos cardíacos*
Se puede desarrollar hipertensión durante o después de la administración de **SIBUDAN®**.

SEPTIEMBRE/2014

7

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Firm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

d

- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*
Pueden aparecer infiltrados en el pulmón, como manifestación de una afectación pulmonar denominada enfermedad pulmonar intersticial. Al principio del tratamiento puede aparecer dificultad para respirar (disnea) (Ver **¿Qué necesita saber antes de empezar a usar SIBUDAN®?, Tenga especial cuidado con SIBUDAN®**)
- *Trastornos gastrointestinales*
Diarrea tardía: **SIBUDAN®** puede producir diarrea que pudiera aparecer pasadas 24 horas de la administración y con frecuencia puede ser grave. Si presenta diarrea, contacte lo antes posible con su médico ya que es importante que reciba un tratamiento adecuado. Puede ser necesario acudir a un hospital cuando la diarrea esté acompañada de fiebre, vómitos, o cuando dicha diarrea dure más de 48 horas tras comenzar el tratamiento con el medicamento antidiarreico que su médico le haya recetado (ver Ver **¿Qué necesita saber antes de empezar a usar SIBUDAN®?, Tenga especial cuidado con SIBUDAN®**)

Otro efecto adverso que puede aparecer es la inflamación del colon (colitis pseudomembranosa).
- *Náuseas y vómitos:* si tiene náuseas y/o vómitos, contacte con su médico (Ver **¿Qué necesita saber antes de empezar a usar SIBUDAN®?, Tenga especial cuidado con SIBUDAN®**)
- *Deshidratación:* puede ocurrir deshidratación, con frecuencia asociada con las diarreas y/o los vómitos. En algunos casos ha dado lugar a una reducción de la capacidad de filtración de los riñones, una disminución de la tensión sanguínea (hipotensión) o un fallo cardiocirculatorio (Ver **¿Qué necesita saber antes de empezar a usar SIBUDAN®?, Tenga especial cuidado con SIBUDAN®**)

Otros efectos gastrointestinales que pueden presentarse son: estreñimiento, obstrucción del intestino, paralización del intestino con dolor (íleo) o sangrado gastrointestinal, inflamación del colon incluyendo inflamación del ciego, inflamación del colon por falta de flujo sanguíneo (colitis isquémica) e inflamación del colon con úlceras (colitis ulcerativa), perforación intestinal, pérdida de apetito (anorexia), dolor en el abdomen, inflamación de la mucosa del aparato digestivo (mucositis), inflamación del páncreas con o sin síntomas (pancreatitis).
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*
La pérdida del cabello es muy habitual. No obstante, se trata de un efecto reversible. Se pueden producir reacciones leves en la piel.
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*
Al principio del tratamiento pueden aparecer contracciones o calambres musculares y sensación de hormigueo (parestesia).

d



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

- *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración*
Síndrome colinérgico agudo: si está en tratamiento con **SIBUDAN®** solo o combinado, durante la administración o en las 24 horas siguientes, puede presentar un conjunto de síntomas como son diarrea temprana, dolor en el abdomen, inflamación de la conjuntiva del ojo (conjuntivitis), inflamación de la mucosa de las fosas nasales (rinitis), disminución de la tensión sanguínea (hipotensión), dilatación de los vasos sanguíneos (vasodilatación), sudoración, escalofríos, malestar, mareo, alteraciones visuales, contracción de la pupila (miosis), lagrimeo y exceso de saliva (hipersalivación) (Ver *¿Qué necesita saber antes de empezar a usar SIBUDAN®?*, *Tenga especial cuidado con SIBUDAN®*)
- *Exploraciones complementarias*
Puede producirse aumento de los niveles en sangre de algunas sustancias (transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, creatinina, amilasa, lipasa). Estos aumentos son transitorios y generalmente leves o moderados. Se puede presentar una disminución de los niveles de potasio y de sodio en la sangre, generalmente relacionada con la diarrea y los vómitos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

5. Sobredosificación con **SIBUDAN®**

Se han informado casos de sobredosis con dosis hasta aproximadamente dos veces la dosis terapéutica recomendada, los cuales pueden ser fatales. Las reacciones adversas más significativas que se han informado son neutropenia y diarrea graves.

No se conoce un antídoto para la sobredosis de **SIBUDAN®**. Se procurarán máximos cuidados de soporte para prevenir la deshidratación debida a la diarrea y para el tratamiento de cualquier complicación infecciosa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez Tel.: 011-4962-2247/6666
- Hospital A. Posadas Tel.: 011-4658-3001 al 20; 4658-7777; 4654-6648
- Hospital Juan A. Fernández Tel.: 011-4801-7767; 4808-2600/2650/2655

6. Conservación de **SIBUDAN®**

Conservar a temperatura ambiente de 15°C a 30°C.
Proteger de la luz.

SEPTIEMBRE/2014

9

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Fernanda Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

7977



No congelar.

No usar **SIBUDAN®** después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

Conservar **SIBUDAN®** en el envase original.

No utilizar ningún envase de **SIBUDAN®** si se observara que estuviera dañado o mostrara signos de deterioro.

El producto se debe diluir y utilizar inmediatamente tras su apertura.

Si se prepara en condiciones asépticas, la solución diluida se puede almacenar durante 6 horas a temperaturas entre 15°C-30°C y durante 48 horas entre 2°C-8°C (es decir, en heladera).

Ante la posible contaminación microbiana durante la dilución es aconsejable utilizar la mezcla en solución de dextrosa al 5% y refrigerada entre 2°C y 8°C, dentro de las 24 horas de preparada.

7. Información adicional de **SIBUDAN®**

Composición de **SIBUDAN®**

El principio activo es Irinotecan clorhidrato (como base de la sal trihidratada).

Los demás componentes son: Sorbitol, Ácido láctico y Agua para inyección.

Presentaciones de **SIBUDAN®**

SIBUDAN® 100 mg/5 ml, Solución inyectable: Envases con 1, 2, 3, 4, 5, 10, 25*, 50* y 100* frascos ampolla de 5 ml para única dosis.

SIBUDAN® 40 mg/2 ml, Solución inyectable: Envases con 1, 2, 3, 4, 5, 10, 25*, 50* y 100* frascos ampolla de 2 ml para única dosis.

(*) Uso exclusivo hospitalario.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofv@tuteur.com.ar o 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

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

Mantener fuera del alcance de los niños.

SEPTIEMBRE/2014

10

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

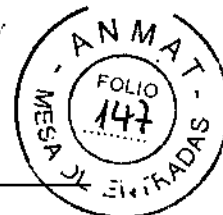
ALBERTO P. BARROS
AFORERADO

Farm. Argelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

7/9



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47.471.

Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

SEPTIEMBRE/2014

11

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO F. BARROS
APODERADO

Farm. **Argelina Ferrini**
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

d



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

977



PROYECTO DE PROSPECTO

SIBUDAN®

IRINOTECAN

Solución Inyectable

Industria argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

SIBUDAN® 100 mg/5 ml. Solución Inyectable.

SIBUDAN® 40 mg/2 ml. Solución inyectable.

Principio Activo

Irinotecan Clorhidrato (como base de la sal trihidratada) 20 mg.

Excipientes: Sorbitol, Ácido láctico, Agua para inyección.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Clasificación ATC: L01XX19

INDICACIONES

- Carcinoma colorrectal metastásico, en combinación con 5-FU (5-fluorouracilo y leucovorina en primera línea.
- Carcinoma colorrectal metastásico, con enfermedad progresiva o recurrente luego del tratamiento con 5-FU.
- Carcinoma colorrectal metastásico del tipo KRAS salvaje, que expresa el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) en pacientes que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica o en quienes una terapia citotóxica que incluya Irinotecan ha fracasado, en combinación con cetuximab.
- Carcinoma colorrectal metastásico en combinación con 5-FU, leucovorina y bevacizumab, en primera línea.

Septiembre/2014

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. 
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

1



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

7977



- Carcinoma colorrectal metastásico en combinación con capecitabina con o sin bevacizumab, en primera línea.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Irinotecan es un inhibidor de la topoisomerasa I. Interactúa en forma específica con dicha enzima cuya función es la de reducir la tensión de torsión del ácido desoxiribonucleico (ADN), que induciría la ruptura reversible de una de las cadenas del ADN. Tanto Irinotecan como su metabolito activo, SN-38, se unen al complejo del ADN topoisomerasa I para evitar la reparación de las rupturas. Las investigaciones realizadas con ambos compuestos sugieren que la toxicidad del Irinotecan se debe al daño que produce en el ADN bicatenario durante su síntesis, cuando las enzimas replicativas interactúan con el complejo ternario formado entre el ADN, la topoisomerasa y el Irinotecan o SN-38. Las células de los mamíferos no pueden reparar esas rupturas de la doble cadena en forma eficiente. Irinotecan sirve como precursor soluble en agua del metabolito lipofílico SN-38. Este metabolito es unas mil veces más potente que Irinotecan como inhibidor de topoisomerasa I purificada a partir de líneas celulares tumorales de humanos y roedores.

Ambos, Irinotecan y SN-38, existen en una forma de "lactona" y una forma inactiva como un anión hidroxilácido. Entre las dos formas existe un equilibrio pH- dependiente tal, que el medio ácido promueve la formación de lactonas y el medio de pH básico tiende hacia la formación de hidroxilácido aniónico.

La actividad antitumoral fue demostrada a dosis bien toleradas cuando se administró en roedores trasplantados con tumores malignos marcados. La actividad fue demostrada por inhibición del crecimiento, reducción o completa remisión del tumor.

La actividad antitumoral fue observada en ratones con cáncer de origen roedor y en xenoinjertos de carcinomas humanos de varios tipos histológicos. Irinotecan demostró ser activo también en modelos de tumores resistentes a múltiples drogas, que respondieron pobremente a drogas usadas en la clínica cotidiana. **Estudios Clínicos Terapia combinada para el tratamiento de primera línea del Carcinoma colorrectal metastásico**

- Irinotecan en combinación con cetuximab en pacientes sin tratamiento previo:

Un estudio de selección aleatorio en pacientes con Cáncer colorrectal metastásico que no recibieron tratamiento previo para la enfermedad metastásica comparó la combinación de cetuximab e Irinotecan más 5-FU infusional / leucovorina (599 pacientes) con la misma

quimioterapia individual (599 pacientes). La proporción de pacientes con tumores KRAS de tipo salvaje de la población de pacientes evaluables para el estatus KRAS comprendió el 64%. Los datos de eficacia generados en este estudio se resumen en la Tabla 1 siguiente:

Variable/Estadística	Resultados de eficacia			
	Población general		Población con KRAS tipo salvaje	
	Cetuximab + FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab + FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR% (95% IC)	46,9 (42,9; 51,0)	38,7 (34,8; 42,8)	59,3 (51,6; 66,7)	43,2 (35,8; 50,9)
Valor p	0,0038		0,0025	
PFS	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
HR (95% IC)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
Valor p	0,0479		0,0167	

IC: Intervalo de confianza

FOLFIRI: Irinotecan más 5-FU/leucovorina infusional

ORR: tasa de respuesta objetivo (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial)

PFS: tiempo de sobrevida sin progresión.

- Irinotecan en combinación con bevacizumab:

Un estudio clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, con control activo, evaluó al bevacizumab en combinación con Irinotecan/5-FU/leucovorina como tratamiento de primera línea para el Carcinoma metastásico del colon o recto. La adición de bevacizumab a la combinación de Irinotecan/5-FU/leucovorina resultó en un aumento estadísticamente significativo en la sobrevida global. El beneficio clínico, medido por la sobrevida global, fue observado en todos los subgrupos preespecificados de pacientes, incluyendo a los definidos por edad, sexo, estatus de desempeño, localización del tumor primario, número de órganos implicados y duración de la enfermedad metastásica. Refiérase también a la información de prescripción completa del bevacizumab. Los resultados de eficacia de este estudio, están resumidos en la Tabla 2 siguiente:



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable



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

a: 5 mg/kg cada 2 semanas.

b: Con relación al brazo control.

IC: Intervalo de confianza.

5-FU: 5-fluorouracilo

- Irinotecan en combinación con capecitabina:

Los datos de un estudio controlado, de selección aleatoria en fase III (CAIRO) sustentan el uso de capecitabina en una dosis inicial de 1000 mg/m² por 2 semanas cada 3 semanas en combinación con Irinotecan para el tratamiento de primera línea de pacientes con Carcinoma colorrectal metastásico. Un total de 820 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para recibir tratamiento secuencial (n=410) o tratamiento combinado (n=410). El tratamiento secuencial consistió del tratamiento de primera línea con capecitabina (1250 mg/m² dos veces diariamente por 14 días), Irinotecan de segunda línea (350 mg/m² el día 1) y la combinación de tercera línea de capecitabina (1000 mg/m² dos veces diariamente por 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m² el día 1). El tratamiento combinado consistió de tratamiento de primera línea de capecitabina

(1000 mg/m² dos veces diariamente por 14 días) combinado con Irinotecan (250 mg/m² el día 1) (XELIRI) y capecitabina de segunda línea (1000 mg/m² dos veces diariamente por 14 días) más oxaliplatino (130 mg/m² el día 1). Todos los ciclos de tratamiento se registraron en intervalos de 3 semanas. En el tratamiento de primera línea la mediana de la sobrevida sin progresión en la población con intención de tratamiento fue 5,8 meses (95% IC; 5,1 – 6,2 meses) para la monoterapia de capecitabina y 7,8 meses (95% IC; 7,0 – 8,3 meses) para capecitabina más Irinotecan (XELIRI) (p=0,0002).

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

Terapia combinada para el tratamiento de segunda línea del Carcinoma colorrectal metastásico

- Irinotecan en combinación con cetuximab después de la falla de la terapia citotóxica incluyendo Irinotecan.

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

Un estudio de selección aleatoria (Estudio I) comparó la combinación de cetuximab e Irinotecan (218 pacientes) con monoterapia de cetuximab (111 pacientes).

Otro estudio de ramificación abierta (Estudio II) investigó la terapia de combinación en 138 pacientes.

Los datos de eficacia de estos estudios se resumen en la Tabla 3 a continuación: Estudio	N	ORR		DCR		PFS (meses)		OS (meses)	
		n (%)	95% IC	N (%)	95% IC	Mediana	95% IC	Mediana	95% IC
Cetuximab + Irinotecan									
ESTUDIO I	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
ESTUDIO II	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Cetuximab									
ESTUDIO I	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

IC: Intervalo de confianza

DCR: tasa de control de la enfermedad (pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable por al menos 6 semanas).

ORR: tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial)

OS: tiempo de sobrevida global

PFS: sobrevida sin progresión

d

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

FARMACOCINÉTICA

Después de la infusión intravenosa de Irinotecan, la concentración plasmática en humanos declina de manera exponencial con una vida media promedio de eliminación terminal de aproximadamente 6 a 12 horas. La vida media promedio de eliminación terminal del metabolito activo SN-38 es aproximadamente de 10 a 20 horas. La vida media de las formas de lactona (activas) de Irinotecan y SN-38 son similares a las de Irinotecan y SN-38 como formas de lactona e hidróxiácido porque ambas formas están en equilibrio.

Sobre el rango de dosis recomendado de 50 a 350 mg/m², el ABC de Irinotecan aumenta en forma lineal con la dosis; el ABC de SN-38 aumenta menos proporcionalmente con la dosis. Las concentraciones máximas del metabolito activo SN-38 se alcanzan por lo general luego de una hora después de finalizada la infusión de 90 minutos de Irinotecan. Los parámetros farmacocinéticos de Irinotecan y SN-38 luego de una infusión de 90 minutos de Irinotecan a niveles de dosis de 125 a 340 mg/m² determinados en dos estudios clínicos en pacientes con tumores sólidos se resumen en la tabla siguiente:

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos de Irinotecan y SN-38 en pacientes con tumores sólidos (Media ± SD)

Dosis (mg/m ²)	Irinotecan					SN-38		
	C _{max} (ng/ml)	ABC 0-24 (ng.h/ml)	T1/2 (h)	V _{área} (l/m ²)	CL l/h/m ²	C _{max} (ng/ml)	ABC 0-24 (ng.h/ml)	T1/2 (h)
125 (N = 64)	1660 ± 797	10200 ± 3270	5,8 ^a ± 0,7	110 ± 48,5	13,3 ± 6,01	26,3 ± 11,9	229 ± 108	10,4 ^a ± 3,1
340 (N = 6)	3392 ± 874	20604 ± 6027	11,7 ^b 1,0	234 ± 69,6	13,9 ± 4,0	56,0 ± 28,2	474 ± 245	21,0 ^b ± 4,3

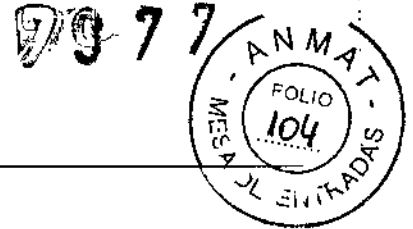
C_{max}: Concentración máxima en plasma.

ABC 0-24: Área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo, desde tiempo 0 a 24 horas, después del final de la infusión de 90 minutos.

2



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable



T_{1/2}: Vida media de eliminación terminal.

V_{area}: Volumen de distribución de la fase final de eliminación.

CL: Depuración sistémica total.

SD: Desviación estándar.

^a: Muestras de plasma recolectadas durante 24 horas luego de la infusión de 90 minutos.

^b: Muestras de plasma recolectadas durante 48 horas luego de la infusión de 90 minutos. Debido a que se trató de un período de recolección más prolongado, estos valores reflejan datos más exactos de las vidas medias terminales de eliminación de Irinotecan y SN-38.

Irinotecan muestra una moderada unión a las proteínas plasmáticas (30% a 68% de unión) en tanto que SN-38 presenta una alta ligadura a las proteínas plasmáticas humanas (95%). La proteína a la cual se unen preferentemente Irinotecan y SN-38 es la albúmina.

Metabolismo y excreción:

La conversión metabólica de Irinotecan al metabolito activo SN-38 está mediada por enzimas carboxilesterasas y ocurre primariamente en el hígado. El SN-38 es subsecuentemente conjugado, predominantemente mediante la enzima UDP-glucuronosil-transferasa 1A1 (UGT1A1), para formar un metabolito glucurónico. La actividad de la UGT1A1 está reducida en individuos con polimorfismos genéticos que conducen a la reducción de la actividad enzimática, tal como el polimorfismo de UGT1A1*28.

Aproximadamente el 10% de la población de Norteamérica es homocigota para el alelo UGT1A1*28. En un estudio prospectivo, en el cual Irinotecan fue administrado como único agente en un esquema de una vez cada tres semanas, pacientes que eran homocigóticas para UGT1A1*28 tenían una mayor exposición a SN-38 que los pacientes con el alelo tipo salvaje UGT1A1 (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **ADVERTENCIAS**).

El glucurónico de SN-38 tuvo un 1/50 a 1/100 de la actividad del SN-38, en ensayos de citotoxicidad *in vitro* que utilizaron dos líneas celulares. La disposición de Irinotecan en humanos, no ha sido dilucidada completamente. La excreción urinaria de Irinotecan es del 11 al 20%; la del SN-38 < 1% y la del glucurónico del SN-38 del 3%. La excreción acumulativa biliar y urinaria de Irinotecan y sus metabolitos (SN-38 y glucurónico del SN-38) durante un período de 48 horas después de la administración de Irinotecan en dos pacientes, estuvo en el rango de aproximadamente 25% (100 mg/m²) a 50% (300 mg/m²).

Farmacocinética en poblaciones especiales:

- **Geriátrica:** La farmacocinética de Irinotecan, administrado utilizando un esquema semanal, fue evaluada en un estudio de 183 pacientes que fue prospectivamente diseñado para investigar el efecto de la edad sobre la toxicidad de Irinotecan. Los resultados de este estudio indican que no hay diferencias en la farmacocinética de Irinotecan, el SN-38, y el glucurónido del SN-38 en pacientes menores a 65 años de edad comparada con pacientes con 65 años de edad o más. En un estudio de 162 pacientes que no fue prospectivamente diseñado para investigar el efecto de la edad, se evidenciaron diferencias pequeñas, pero estadísticamente significativas, (menores al 18%) en los parámetros farmacocinéticos de dosis normalizada de Irinotecan en pacientes menores a 65 años de edad comparados con los observados en aquellos pacientes con 65 años de edad o más. Aunque el valor de ABC 0-24 normalizada por la dosis para el SN-38 en pacientes de 65 años o más, fue 11% mayor que en pacientes menores de 65 años de edad, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.
- **Pediátrica:** (Ver **PRECAUCIONES, Uso en Pediatría**) Se determinaron los parámetros farmacocinéticos de Irinotecan y de SN-38 en 2 estudios pediátricos de tumores sólidos con niveles de dosis de 50 mg/m² (infusión de 60 min, n=48) y 125 mg/m² (infusión de 90 min, n=6). El clearance de Irinotecan (media ± SD) fue de 17,3 ± 6,7 l/h/m² con la dosis de 50 mg/m² y de 16,2 ± 4,6 l/h/m² con la dosis de 125 mg/m², el cual es comparable con el de los adultos. Los valores del ABC del SN-38 normalizados a la dosis fueron comparables entre los adultos y los niños. Se ha observado una mínima acumulación de Irinotecan y de SN-38 en niños que recibieron regímenes de dosis diarios (diariamente x 5 cada 3 semanas o diariamente x 5 x 2 semanas, cada 3 semanas).
- **Sexo:** La farmacocinética de Irinotecan no estaría influenciada por el sexo.
- **Raza:** No fue evaluada la influencia de la raza en la farmacocinética de Irinotecan.
- **Insuficiencia hepática:** El clearance de Irinotecan se encuentra disminuido en pacientes con disfunción hepática. Del mismo modo la exposición al metabolito activo SN-38 se encuentra aumentada 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, tal como lo determinan las elevaciones en los niveles de bilirrubina total y transaminasas. Sin embargo, la tolerabilidad de

Irinotecan en pacientes con disfunción hepática (bilirrubina > 2 mg/dl) no ha sido evaluada suficientemente, por lo que no pueden hacerse recomendaciones de dosis en este contexto (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales**).

- **Insuficiencia renal:** La influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Irinotecan y sus metabolitos no ha sido evaluada.

Interacciones droga a droga:

En un estudio clínico de fase I con Irinotecan, 5-FU y leucovorina en 26 pacientes con tumores sólidos, la disposición de Irinotecan no se alteró sustancialmente cuando las drogas se coadministraron. No obstante, la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC 0-24 de SN-38, el metabolito activo, se redujeron (14% y 8%, respectivamente) cuando Irinotecan fue seguido de una administración de 5-FU y leucovorina, comparado a cuando Irinotecan se administró solo, esta secuencia de administración se empleó en los ensayos de combinación y se recomienda (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**) No se han realizado estudios formales de interacción de la droga *in vivo* o *in vitro* para evaluar la influencia de Irinotecan en la disposición de 5-FU y leucovorina. No se han estudiado formalmente las posibles interacciones farmacocinéticas de Irinotecan con otros medicamentos administrados de manera concomitante.

Datos preclínicos de seguridad:

Toxicología

A continuación se observa la toxicidad intravenosa aguda del Irinotecan en animales (**Tabla 5**). Se observó letalidad con la administración de una única dosis intravenosa de Irinotecan de aproximadamente 111 mg/kg en ratones y de 73 mg/kg en ratas (aproximadamente 2,6 y 3,4 veces la dosis humana recomendada de 125 mg/m², respectivamente). La muerte estuvo precedida de cianosis, temblores, distrés respiratorio y convulsiones. Los estudios de toxicidad subaguda indican que Irinotecan afecta los tejidos con rápida proliferación celular (médula ósea, epitelio intestinal, timo, bazo, ganglios linfáticos y testículos).



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

7/9 7/7

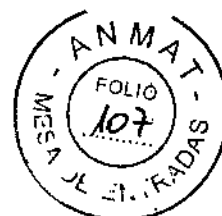


Tabla 5: Toxicidad intravenosa aguda de Irinotecan en animales.

Especie	DL ₅₀ (mg/kg)
Ratón	132-134
Rata	84-85
Perro	40-80

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El contenido del frasco ampolla debe ser diluido previamente a su perfusión.

Todas las dosis de **SIBUDAN®**, se deben administrar como una infusión intravenosa, durante 90 minutos.

Posología en pacientes con actividad de UGT1A1 reducida

Cuando se administre **SIBUDAN®**, solo o combinado con otras drogas, se debe considerar la posibilidad de reducir un escalón de dosis en pacientes homocigóticos para el alelo *28 de UGT1A1. Sin embargo, no se conoce la precisa reducción de dosis en esta población, por lo que debe ser evaluada en base a la tolerancia individual (ver **Tablas 6-9**).

Dosis combinación-agente

Regímenes de la dosis

- **SIBUDAN®** en combinación con 5-FU y leucovorina:

SIBUDAN® debe administrarse como infusión intravenosa durante 90 minutos (Ver **Preparación de la solución para perfusión**). Para todos los regímenes, la dosis de leucovorina se administrará inmediatamente después de **SIBUDAN®**, donde la administración de 5-FU se producirá inmediatamente después de recibir leucovorina. **SIBUDAN®** se usará en la forma recomendada; los regímenes recomendados actualmente se indican en la **Tabla 6**.

La dosis para pacientes con bilirrubina > 2 mg/dl no pueden recomendarse, porque estos pacientes no se incluyeron en los estudios clínicos. Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con agentes antieméticos. La administración profiláctica o

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Administración

Fam. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

terapéutica de atropina será considerada en pacientes que experimentan síntomas colinérgicos (Ver **ADVERTENCIAS, General, Diarrea**).

- **SIBUDAN®** en combinación con cetuximab:

Si desea conocer la posología y el método de administración concomitante de cetuximab, consulte la información completa para prescribir del cetuximab. Normalmente, se usa la misma dosis de **SIBUDAN®** que se administró en los últimos ciclos del régimen anterior que contenía Irinotecan.

SIBUDAN® no se debe administrar antes de pasada una hora de haber concluido la infusión de cetuximab.

- **SIBUDAN®** en combinación con bevacizumab:

Para la posología y modo de administración de bevacizumab, refiérase a la información de prescripción completa de bevacizumab. Bevacizumab se recomienda en combinación con Irinotecan (125 mg/m²) / bolo de 5-FU (500 mg/m²) / leucovorina (20 mg/m²), administrado una vez a la semana durante 4 semanas, cada 6 semanas.

- **SIBUDAN®** en combinación con capecitabina:

Para la posología y modo de administración de capecitabina, (Ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**) y refiérase a la información de prescripción completa de capecitabina. La capecitabina está recomendada en combinación con Irinotecan en una dosis inicial de 1000 mg/m² por 2 semanas cada 3 semanas.

Modificaciones de la dosis

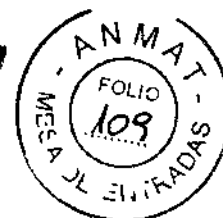
Los pacientes serán cuidadosamente controlados para determinar la toxicidad y las dosis de **SIBUDAN®** y 5-FU serán modificadas según se requiera para adaptar la tolerancia individual del paciente al tratamiento. De acuerdo con los niveles de dosis recomendados descritos en la **Tabla 6**, Regímenes de dosis combinación-agente y modificaciones de las dosis, las dosis posteriores serán ajustadas como se sugiere en la **Tabla 7**, Modificaciones de las Dosis recomendadas para los planes de combinación.

Las recomendaciones para la modificación de dosis de cetuximab cuando se administra en combinación con **SIBUDAN®**, se deben seguir conforme a la información completa para prescribir cetuximab.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

7977



Refiérase a la información de prescripción completa de bevacizumab sobre modificaciones de la dosis del mismo, cuando se administre en combinación con **SIBUDAN®/5-FU/leucovorina**.

En combinación con capecitabina, para pacientes de 65 años o más, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m² dos veces diariamente según la información de prescripción completa para capecitabina. Refiérase también a las recomendaciones para las modificaciones de dosis en el régimen de combinación dado en la información de prescripción completa para capecitabina.

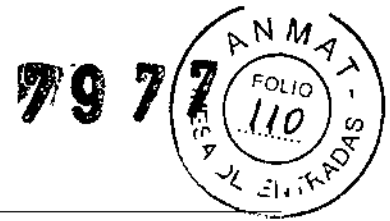
Todas las modificaciones de las dosis se basarán en la peor toxicidad precedente. No se iniciará un curso nuevo de terapia hasta que la toxicidad se haya recuperado a grado 1 o menor según la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (NCI). El tratamiento puede demorarse de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de la toxicidad relacionada con el tratamiento. Si el paciente no se recuperó, se debería considerar la discontinuación de la terapia. En la medida que no se desarrolle la toxicidad no tolerada, el tratamiento con ciclos adicionales de **SIBUDAN®/5-FU/leucovorina** continuaría en forma indefinida mientras que los pacientes sigan experimentando un beneficio clínico.

Tabla 6: Regímenes de dosis combinación-agente y modificaciones de la dosis^(a)

Régimen 1 Ciclo de 6 semanas con bolo 5-FU/leucovorina (el ciclo siguiente comienza el día 43)	SIBUDAN®	125 mg/m ² IV durante 90 min, d 1, 8, 15, 22		
	Leucovorina	20 mg/m ² bolo IV, d 1, 8, 15, 22		
	5-FU	500 mg/m ² bolo IV, d 1, 8, 15, 22		
	Niveles de dosis inicial y dosis modificada (mg/m²)			
		Dosis inicial	Nivel de dosis -1	Nivel de dosis -2
	SIBUDAN®	125	100	75
	Leucovorina	20	20	20
	5-FU	500	400	300
Régimen 2 Ciclo de 6 semanas con infusión 5-FU/leucovorina (el ciclo siguiente comienza el día 43)	SIBUDAN®	180 mg/m ² IV durante 90 min, d 1, 15, 29		
	Leucovorina	200 mg/m ² IV, durante 2 h, d 1, 2, 15, 16, 29, 30		
	Bolo 5-FU	400 mg/m ² bolo IV, d 1, 2, 15, 16, 29, 30		
	Infusión 5-FU ^(b)	600 mg/m ² IV en 22 h, d 1, 2, 15, 16, 29, 30		
	Niveles de dosis inicial y dosis modificada (mg/m²)			
		Dosis inicial	Nivel de dosis -1	Nivel de dosis -2
	SIBUDAN®	180	150	120
	Leucovorina	200	200	200
	Bolo 5-FU	400	320	240
	Infusión 5-FU ^(b)	600	480	360



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable



- (a) Las reducciones de dosis por sobre el nivel de dosis -2 en disminuciones de 20% pueden garantizarse a pacientes que siguen experimentando toxicidad. Siempre que no se desarrollen toxicidades intolerables, el tratamiento con ciclos adicionales continuaria en forma indefinida, siempre que los pacientes sigan experimentando un beneficio clínico.
- (b) La infusión sigue a la administración del bolo.

**Tabla 7: Modificaciones de dosis recomendada para los planes de combinación
SIBUDAN®/5-FU/leucovorina**

Los pacientes deben recuperar la función intestinal previa al tratamiento sin necesidad de tomar medicamentos antidiarreicos durante al menos 24 horas antes de la próxima administración de quimioterapia. No se iniciará un nuevo ciclo terapéutico hasta que el conteo de granulocitos se haya recuperado a $\geq 1500/\text{mm}^3$, y el conteo de plaquetas se recupere a $\geq 100000/\text{mm}^3$, y la diarrea relacionada al tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se demorará de 1 a 2 semanas para dar lugar a la recuperación de las toxicidades relacionadas al tratamiento. Si el paciente no se recupera después de 2 semanas de demora, se debería considerar la discontinuación del tratamiento con SIBUDAN®.

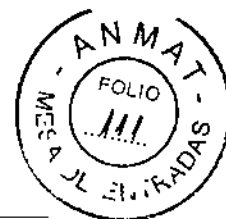
Toxicidad NCI Grado CTC ^(a) (valor)	Durante el ciclo de terapia	Al inicio de los nuevos ciclos de terapia ^(b)
Sin toxicidad	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Neutropenia		
1 (1500 a 1999 / mm^3)	Mantener el nivel de dosis.	Mantener el nivel de dosis.
2 (1000 a 1499 / mm^3)	↓ 1 nivel de dosis.	Mantener el nivel de dosis.
3 (500 a 999 / mm^3)	Omitir la dosis hasta que se resuelva a \leq grado 2, luego ↓ 1 nivel de dosis.	↓ 1 nivel de dosis.
4 (<500 / mm^3)	Omitir la dosis hasta que se resuelva a \leq grado 2, luego ↓ 2 niveles de dosis.	↓ 2 niveles de dosis.
Fiebre Neutropénica (neutropenia grado 4 y fiebre \geq grado 2) (NCI)	Omitir la dosis hasta que resuelva, luego ↓ 2 niveles de dosis.	
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de la dosis por leucopenia o trombocitopenia, durante el ciclo terapéutico y al inicio de los ciclos posteriores de terapia también se basan en los criterios de toxicidad NCI y son las mismas que se recomiendan para neutropenia arriba.	
Diarrea		
1 (2-3 deposiciones / día > pretrat. ^(c))	Demorar la dosis hasta que se recupere la función basal, luego	Mantener el nivel de dosis.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBINO GARCÉS

Farm. ~~Jorgelina~~ Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable



	administrar la misma dosis.	
2 (4-6 deposiciones / día > pretrat.)	Omitir la dosis hasta resolución a línea basal, luego ↓ 1 nivel de dosis.	Mantener el nivel de dosis.
3 (7-9 deposiciones / día > pretrat.)	Omitir la dosis hasta que se recupere la función basal, luego ↓ 1 nivel de dosis.	↓ 1 nivel de dosis.
4 (≥ 10 deposiciones / día > pretrat.)	Omitir la dosis hasta que se recupere la función basal, luego ↓ 2 niveles de dosis.	↓ 2 niveles de dosis.
Otras toxicidades no hematológicas^d		
1	Mantener el nivel de dosis.	Mantener el nivel de dosis.
2	Omitir la dosis, hasta que se resuelva a ≤ grado 1, luego ↓ 1 nivel de dosis.	Mantener el nivel de dosis.
3	Omitir la dosis, (hasta que se resuelva a ≤ grado 2), luego ↓ 1 nivel de dosis.	↓ 1 nivel de dosis.
4	Omitir la dosis (hasta que se resuelva a ≤ grado 2), luego ↓ 2 niveles de dosis.	↓ 2 niveles de dosis
	Ante mucositis/estomatitis disminuir sólo 5-FU, no SIBUDAN® .	Ante mucositis/estomatitis disminuir sólo 5-FU, no SIBUDAN® .

(a) Instituto Nacional del Cáncer – Criterios de Toxicidad Comunes.

(b) Referido a la dosis inicial usada en el curso anterior.

(c) Previo al tratamiento.

(d) No incluye alopecia, anorexia, astenia.

Plan de dosis de agente único

Regímenes de la dosis

SIBUDAN® se administrará como una infusión intravenosa, durante 90 minutos, tanto para los planes de dosis semanales, como de una vez cada 3 semanas (Ver **Preparación de la solución para perfusión**). Los regímenes de la dosis de agente único se indican en la **Tabla 8**.

La reducción en la dosis inicial por un nivel de dosis de **SIBUDAN®** se consideraría en pacientes que presenten cualquiera de las siguientes condiciones: edad ≥ 65 años,

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO ROSALES
DIRECTOR GENERAL

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
 Solución inyectable



radioterapia pélvica/abdominal previa, estado de performance de 2, o incremento en los niveles de bilirrubina. La dosis para los pacientes con bilirrubina > 2 mg/dl no puede recomendarse porque dichos pacientes no se incluían en los estudios clínicos.

Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con agentes antieméticos. La administración profiláctica o terapéutica de atropina debería ser considerada en pacientes que experimenten síntomas colinérgicos (Ver **ADVERTENCIAS, General, Diarrea**)

Modificaciones de las dosis

Se controlarán cuidadosamente a los pacientes para determinar la toxicidad, modificándose las dosis de **SIBUDAN®** según corresponda, de modo de adaptarlas a la tolerancia individual al tratamiento. En base a los niveles de dosis recomendados en la **Tabla 8** (regímenes de agente único de **SIBUDAN®** y modificaciones de las dosis), las dosis posteriores serán ajustadas como lo sugiere la **Tabla 9**, (modificaciones recomendadas de las dosis para los programas de agente único).

Todas las modificaciones de las dosis se basarán en la peor toxicidad previa.

No se dará comienzo a un nuevo ciclo de terapia hasta que la toxicidad se haya recuperado a NCI grado 1 o menos. El tratamiento se demoraría de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación del paciente de la toxicidad relacionada al tratamiento. Si el paciente no se recupera, se debería considerar la discontinuación de esta terapia de combinación. Siempre que no se desarrolle una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales de **SIBUDAN®** podría continuarse indefinidamente, en la medida que los pacientes sigan beneficiándose desde el punto de vista clínico.

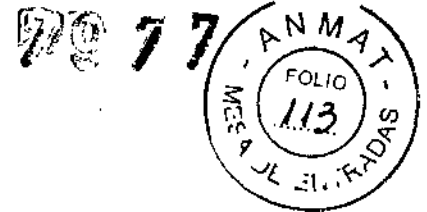
Tabla 8: Regímenes de agente único de SIBUDAN® y modificaciones de las dosis

Regímenes semanales ^(a)	125 mg/m ² IV durante 90 min; d 1, 8, 15, 22 luego descanso por 2 semanas		
	Dosis inicial y niveles de dosis modificados^(c) (mg/m²)		
	Dosis inicial	Nivel de dosis - 1	Nivel de dosis - 2
	125	100	75
Régimen de una vez cada 3 semanas ^(b)	350 mg/m ² IV durante 90 min, una vez cada 3 semanas ^(c)		
	Dosis inicial y niveles de dosis modificados (mg/m²)		
	Dosis inicial	Nivel de dosis - 1	Nivel de dosis - 2
	350	300	250

^(a) Las dosis siguientes pueden ajustarse hasta 150 mg/m² o reducirse a 50 mg/m² en reducciones de 25 a 50 mg/m², según la tolerancia individual del paciente.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable



- (b) Las dosis siguientes pueden ser ajustadas hasta un nivel de 200 mg/m² en disminuciones de 50 mg/m² según la tolerancia individual del paciente.
- (c) Si no se desarrolla una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales continuaría en forma indefinida, siempre que los pacientes sigan beneficiándose desde el punto de vista clínico.

Tabla 9: Modificaciones de dosis recomendada para los planes de agente único^(a)

No se iniciará un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el conteo de granulocitos se haya recuperado a $\geq 1500/\text{mm}^3$, y el conteo de plaquetas se recupere a $\geq 100000/\text{mm}^3$, y la diarrea relacionada al tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento debería retrasarse de 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas al tratamiento. Si el paciente no se recupera después de 2 semanas de demora, debería considerarse la discontinuación del tratamiento con SIBUDAN® .			
Peor Toxicidad NCI Grado ^(b) (Valor)	Durante un ciclo de terapia	Al inicio de los nuevos ciclos de terapia (después de una recuperación adecuada) comparado con la dosis inicial en el ciclo anterior ^(a)	
		Semanal	Una vez c/3 semanas
Sin toxicidad	Mantener el nivel de dosis	$\uparrow 25 \text{ mg/m}^2$ hasta una dosis máx. de 150 mg/m^2	Mantener el nivel de dosis
Neutropenia			
1 (1500 a $1999/\text{mm}^3$)	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2 (1000 a $1499/\text{mm}^3$)	$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (500 a $999/\text{mm}^3$)	Omitir dosis hasta que se resuelva a \leq grado 2, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
4 ($< 500/\text{mm}^3$)	Omitir dosis hasta que se resuelva a \leq grado 2, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
Fiebre neutropénica (neutropenia grado 4 y fiebre \geq grado 2) (NCI)	Omitir la dosis hasta que se resuelva, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
Otras toxicidades hematológicas		Las modificaciones de la dosis por leucopenia, trombocitopenia, y anemia durante el ciclo de tratamiento y al inicio de los ciclos posteriores de terapia también se basan en los criterios de toxicidad NCI y son las mismas que se recomiendan para neutropenia arriba.	
Diarrea			
1 (2-3)	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de	Mantener el nivel

deposiciones/día > pret (c)		dosis	de dosis
2 (4-6 deposiciones/día > pret)	↓ 25 mg/m ²	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (7-9 deposiciones/día > pretrat.)	Omitir la dosis (hasta que se resuelva a ≤ grado 2), luego ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4 (≥ 10 deposiciones/día > pretrat.)	Omitir la dosis (hasta que se resuelva a ≤ grado 2), luego ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Otras toxicidades no hematológicas ^d			
1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2	↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
3	Omitir la dosis (hasta que se resuelva a ≤ grado 2), luego ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4	Omitir la dosis (hasta que se resuelva a ≤ grado 2), luego ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²

- (a) Todas las modificaciones de las dosis se basarán en la peor toxicidad anterior.
- (b) Instituto Nacional del Cáncer – Criterios de Toxicidad Comunes (versión 1.0)
- (c) Previo al tratamiento.
- (d) No incluye alopecia, anorexia, astenia.

Poblaciones especiales

Pacientes con deterioro de la función hepática

El uso de Irinotecan en pacientes con disfunción hepática significativa no ha sido evaluado. La dosis en pacientes con bilirrubina > 2 mg/dl no puede recomendarse, dado que dichos pacientes no fueron incluidos en los estudios clínicos.

Pacientes con deterioro de la función renal

No se han realizado estudios en esta población (Ver **FARMACOCINÉTICA, Farmacocinética en poblaciones especiales**). Por lo tanto, se deberá tener precaución en los pacientes con deterioro de la función renal. El uso de Irinotecan no está recomendado en pacientes en diálisis.

d



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

7977



Preparación de la solución para perfusión

Inspeccione el contenido del frasco ampolla en busca de material particulado y repita el procedimiento una vez cargado el producto en la jeringa.

SIBUDAN® puede diluirse con solución inyectable de dextrosa al 5%, preferentemente, o solución fisiológica al 0,9%, hasta una concentración final de 0,12 a 2,8 mg/ml. En la mayoría de los ensayos clínicos, Irinotecan se administró en 250 ml a 500 ml de solución 5% de dextrosa inyectable. Las soluciones diluidas en solución inyectable de dextrosa al 5% almacenada a temperatura refrigerada (2° a 8°C) y protegida de la luz son física y químicamente estables durante 48 horas.

No se recomienda la refrigeración de las soluciones diluidas en solución fisiológica al 0,9% debido a la posibilidad, aunque poco frecuente, de aparición de elementos particulados visibles.

Debe evitarse la colocación de **SIBUDAN®** o de sus soluciones en el freezer, ya que se puede producir la precipitación de la droga.

Ante la posible contaminación microbiana durante la dilución es aconsejable utilizar la mezcla en solución de dextrosa al 5% y refrigerada entre 2° y 8°C, dentro de las 24 horas de preparada.

En caso de preparaciones realizadas con solución de dextrosa al 5% o con solución de cloruro de sodio al 0,9% y almacenadas a temperatura ambiente (15° a 30°C), se recomienda utilizarlas dentro de las 6 horas.

No deben agregarse otros fármacos a la solución. Los productos de administración parenteral deberán ser inspeccionados antes de su aplicación, siempre que la solución y el envase lo permitan, en busca de material particulado o decoloración.

Consideraciones de seguridad para el manipuleo de esta droga

Hay evidencia limitada pero creciente en lo que concierne al personal involucrado en la preparación y administración de antineoplásicos parenterales, que puede estar expuesto a ciertos riesgos debido al potencial mutagénico, teratogénico y/o carcinogénico de estos agentes, aunque el riesgo actual se desconoce.

Las precauciones que se sugieren incluyen:

Uso de un gabinete de contención biológica durante la reconstitución y dilución de medicamentos parenterales, y de máscaras y guantes de cirugía descartables.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

5/16



Uso de técnicas apropiadas para prevenir la contaminación del medicamento, área de trabajo y del operador durante la transferencia entre recipientes (incluyendo el entrenamiento apropiado del personal en esta técnica).

Precaución y disposición apropiada de agujas, jeringas, viales, ampollas y medicamentos en desuso.

Si la solución de Irinotecan se pone en contacto con la piel, lavar la piel inmediatamente y completamente con agua y jabón. Si Irinotecan se pone en contacto con las membranas mucosas lavar completamente con agua.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco o a algún componente de la formulación.

ADVERTENCIAS

General

Fuera de un estudio clínico bien diseñado, la inyección de Irinotecan no debe emplearse en combinación con el régimen de la "Clínica Mayo" de 5-FU/leucovorina (administración durante 4 a 5 días consecutivos cada cuatro semanas) por los informes de mayor toxicidad, incluso fallecimientos por toxicidad. Irinotecan debería ser utilizado en la forma recomendada (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Administración

Irinotecan debe administrarse exclusivamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos contra el cáncer. Sólo es posible resolver rápidamente las complicaciones cuando existen medios adecuados de diagnóstico y tratamiento.

Irinotecan sólo debe prescribirse en los siguientes casos una vez que se hayan ponderado los beneficios esperados en función de los posibles riesgos terapéuticos:

- En pacientes con un factor de riesgo, especialmente en aquellos con un estado general de la OMS = 2.
- En los pocos casos aislados en que se considera que es improbable que el paciente cumpla con las recomendaciones en materia de manejo de los eventos adversos (necesidad de tratamiento antidiarreico inmediato y prolongado combinado con un consumo elevado de líquidos en el momento de la aparición de

d



la diarrea tardía). Se recomienda una estricta supervisión hospitalaria de dichos pacientes.

Diarrea:

Irinotecan puede inducir diarrea temprana o tardía, que parecen ser mediadas por diferentes mecanismos. La diarrea temprana o inicial ocurre dentro o durante las 8 horas de administrado Irinotecan y es de naturaleza colinérgica. Es habitualmente transitoria e infrecuentemente severa. Puede estar acompañada de síntomas como rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor, hiperperistaltismo intestinal capaz de causar calambres abdominales. La diarrea temprana o inicial y otros síntomas colinérgicos pueden prevenirse o disminuirse con la administración de atropina (Ver **ADVERTENCIAS, General, Diarrea**).

Diarrea tardía: Ocurre generalmente más de 8 horas después de la administración de Irinotecan. Puede ser prolongada, y llevar a deshidratación, desbalance electrolítico o sepsis y puede amenazar la vida. En los estudios clínicos probando el cronograma de dosis cada 3 semanas, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue 5 días después de la infusión de Irinotecan. En los estudios clínicos evaluando el cronograma de dosis semanal, la mediana del tiempo de inicio de diarrea tardía fue 11 días después de la administración de Irinotecan. Para los pacientes que inician tratamiento en la dosis semanal de 125 mg/m², la mediana de duración de cualquier grado de diarrea tardía fue de 3 días. Entre los pacientes tratados en la dosis semanal de 125 mg/m² que experimentaron diarrea tardía grado 3 ó 4, la mediana de la duración de todo el episodio de diarrea fue 7 días. Los resultados de un estudio prospectivo con régimen de dosificación semanal no demostraron ninguna diferencia en el índice de inicio de diarrea tardía entre pacientes ≥ 65 años y en pacientes < 65 años de edad. Sin embargo, los pacientes ≥ 65 años, deben ser monitoreados con cuidado por un mayor riesgo de diarrea inicial observada en esta población.

La diarrea tardía debe ser tratada rápidamente con loperamida al primer episodio de heces sueltas o poco formadas o el inicio de movimientos del intestino más frecuentes que los esperados normalmente para el paciente. 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. No se recomienda loperamida



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

7/9/14



por más de 48 horas consecutivas en estas dosis, por el riesgo de íleo paralítico, ni en menos de 12 horas. No se recomienda la premedicación con loperamida.

Los pacientes con diarrea deben ser cuidadosamente controlados y recibir líquidos y sustitución de electrolitos, si se deshidratan y deben recibir tratamiento antibiótico si desarrollan íleo, fiebre o neutropenia severa.

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

- Diarrea asociada a fiebre,
- Diarrea grave (que requiera hidratación intravenosa),
- Pacientes con vómitos asociados con diarrea tardía,
- Diarrea que persista durante más de 48 horas después del inicio del tratamiento con loperamida en altas dosis.

Después del primer tratamiento, la administración semanal subsiguiente de Irinotecan debe demorarse en los pacientes hasta que recuperen la función intestinal previa al tratamiento y permanezcan, al menos 24 horas sin necesitar medicación antidiarreica. Si se produce una diarrea tardía de grado 2, 3 ó 4 deberían disminuirse las dosis posteriores de Irinotecan durante el mismo ciclo de tratamiento (**Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). En caso de continuar con más de diez deposiciones por día o deterioro progresivo del estado general se recomienda suspender el tratamiento y luego de la recuperación del paciente continuar con la administración de Irinotecan, pero en dosis menores.

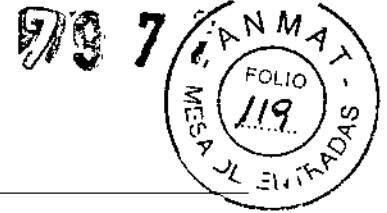
Síntomas colinérgicos:

Los pacientes pueden tener síntomas colinérgicos de rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubefacción (vasodilatación), bradicardia e hiperperistaltismo intestinal capaz de causar cólicos abdominales y diarrea temprana (es decir, diarrea que generalmente se produce durante o dentro de las 8 horas posteriores a la administración de Irinotecan). Estos síntomas pueden observarse durante o poco después de la infusión de Irinotecan, se consideran relacionados con la actividad anticolinesterasa del compuesto madre de Irinotecan y es de esperar que ocurran más frecuentemente con las dosis más elevadas de Irinotecan.

Se sugiere considerar la administración de atropina, 0,25 a 1 mg por vía subcutánea o endovenosa, profiláctica o terapéutica, en pacientes que presenten los síntomas



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable



mencionados en el párrafo anterior, salvo que esté clínicamente contraindicada. Estos síntomas suelen ocurrir más frecuentemente con altas dosis de Irinotecan.

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

Enfermedad inflamatoria intestinal crónica y/u obstrucción intestinal:

No se deberá tratar a los pacientes con Irinotecan hasta tanto se resuelva la obstrucción intestinal.

Náuseas y vómitos:

Irinotecan es emetogénico. Las náuseas y los vómitos pueden ser graves y generalmente se producen durante o poco tiempo después de la infusión de Irinotecan. Se recomienda que los pacientes reciban agentes antieméticos como medicación previa. Los agentes antieméticos deben administrarse el día del tratamiento, comenzando como mínimo 30 minutos antes de la administración de Irinotecan. Los médicos también deben considerar la posibilidad de indicarles a sus pacientes un régimen antiemético que puedan usar posteriormente en función de las necesidades. Los pacientes con vómitos asociados con diarrea tardía deben ser hospitalizados lo antes posible para recibir tratamiento.

Mielosupresión:

Se informaron casos de muerte producida por septicemia como consecuencia de neutropenia grave, en pacientes tratados con Irinotecan, por lo cual no debe administrarse a pacientes con mielosupresión grave. Las complicaciones neutropénicas deben ser tratadas rápidamente con antibióticos.

Se debe interrumpir la terapia en caso de neutropenia febril o si el recuento de neutrófilos cae a menos de $1000/\text{mm}^3$. Luego de que el paciente se recupere, con un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1000/\text{mm}^3$, las dosis posteriores de Irinotecan deben ser reducidas dependiendo del nivel de neutropenia observada (Ver **POSOLOGÍA y MODOS DE ADMINISTRACIÓN**). El uso del factor estimulante de colonias no es necesario rutinariamente, pero puede considerarse su empleo en pacientes con neutropenia importante. Los individuos homocigóticos para el alelo UGT1A1*28 (UGT1A1 genotipo 7/7) se encuentran en alto riesgo de neutropenia luego del inicio del tratamiento con Irinotecan. En un estudio de 66 pacientes que recibieron Irinotecan como agente único ($350 \text{ mg}/\text{m}^2$ una vez cada 3 semanas), la incidencia de neutropenia de grado 4 en pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28 fue del 50%, y en pacientes heterocigotos para este alelo (UGT1A1 genotipo 6/7) la incidencia fue del 12,5%. No se observó neutropenia de grado 4 en los pacientes homocigóticos para el alelo de tipo salvaje (UGT1A1 genotipo 6/6).

En un estudio prospectivo ($n=250$) para investigar el papel del polimorfismo UGT1A1*28 en el desarrollo de toxicidad en los pacientes tratados con Irinotecan ($180 \text{ mg}/\text{m}^2$) en combinación con 5-FU/leucovorina en perfusión, la incidencia de neutropenia de grado 4 en pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28 fue del 4,5%, y en pacientes heterocigóticos para este alelo la incidencia fue de 5,3%. Se observó neutropenia de grado 4 en el 1,8% de los pacientes homocigóticos para el alelo de tipo salvaje.

En otro estudio en el que 109 pacientes fueron tratados con Irinotecan ($100-125 \text{ mg}/\text{m}^2$) en combinación con 5-FU/leucovorina en bolo, la incidencia de neutropenia de grado 4 en pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28, fue de 18,2% y en pacientes heterocigóticos para este alelo, la incidencia fue del 11,1%. Se observó neutropenia de grado 4 en el 6,8% de los pacientes homocigóticos para el alelo de tipo salvaje.

Cuando se administra en combinación con otros agentes, o como agente único, una reducción en la dosis inicial de al menos un nivel de Irinotecan, debe ser considerada para los pacientes que se sabe son homocigóticos para el alelo UGT1A1*28. Sin embargo, la reducción de la dosis precisa en esta población de pacientes, no se conoce y las modificaciones de dosis siguientes deben considerarse, basado en la tolerancia de cada paciente al tratamiento (Ver **POSOLOGÍA Y MODOS DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES**).



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

7977



Hipersensibilidad:

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

Efectos inmunodepresores/Aumento de la susceptibilidad a infecciones:

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluido Irinotecan, puede resultar en infecciones serias o fatales. La vacunación con una vacuna viva debe evitarse en pacientes que reciben Irinotecan. Las vacunas muertas o inactivadas pueden administrarse; sin embargo, la respuesta a tales vacunas podría verse disminuida.

Colitis/Íleo:

Se han informado casos de colitis complicada por ulceración, hemorragia, íleo e infección. Los pacientes que desarrollen íleo deben recibir tratamiento antibiótico de inmediato (Ver **PRECAUCIONES**).

Extravasación: Irinotecan es administrado por perfusión intravenosa. Deben tomarse recaudos a fin de evitar la extravasación, y el sitio debe ser monitoreado permanentemente ante la posibilidad de aparición de signos de inflamación o dolor. Si se produce una extravasación, se recomienda enjuagar el sitio de venopuntura con agua estéril y aplicar hielo en la zona.

Hepáticas:

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

Deterioro de la función renal/Insuficiencia renal:

Se han identificado raros casos de deterioro de la función renal y de insuficiencia renal aguda, generalmente en pacientes que tuvieron agotamiento del volumen a causa de vómitos y/o diarrea graves. Asimismo se han informado raros casos de disfunción renal debido a síndrome de lisis tumoral.

Neurológicos:

Se han observado casos de mareos, que en algunos casos pueden ser una evidencia sintomática de la hipotensión ortostática en pacientes deshidratados.

α

PRECAUCIONES

General:

Cuidados en el sitio de inyección intravenosa:

Irinotecan se administra por infusión intravenosa. Se evitará la extravasación y el sitio de la inyección deberá ser observado para detectar posibles signos de inflamación. Si se produjera una extravasación, se deberá enjuagar el sitio con agua estéril y se recomienda colocar hielo.

Medicación previa con antieméticos:

Irinotecan es emetogénico. Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con agentes antieméticos. En los estudios clínicos la mayoría de los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona dada junto con otro tipo de agente antiemético, por ejemplo el bloqueante 5-HT3 (por ejemplo: ondansetron o granisetron).

Los agentes antieméticos deben ser dados el día del tratamiento comenzando por lo menos 30 minutos antes de ser administrado Irinotecan.

Los médicos también considerarán dispensar a los pacientes un régimen antiemético para un uso posterior si es necesario.

Tratamiento de síntomas colinérgicos:

La administración profiláctica o terapéutica de 0,25 a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea (a menos que esté contraindicada para el paciente), debería considerarse en pacientes con rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor, calambres abdominales o diarrea (producida durante o dentro de las 8 horas posteriores a la administración de Irinotecan). Estos síntomas pueden observarse más frecuentemente con las dosis más elevadas de Irinotecan.

Aparato respiratorio:

Se han observado casos de disnea grados 3 ó 4 según la clasificación del NCI. Se desconoce en qué grado pueden haber contribuido a la disnea el compromiso pulmonar maligno u otras neumopatías preexistentes. En los primeros estudios japoneses se observó un pequeño porcentaje de pacientes con un síndrome pulmonar potencialmente fatal caracterizado por la presencia de disnea, fiebre y un patrón reticulonodular en la radiografía de tórax. Fue difícil evaluar el aporte de Irinotecan a estos eventos preliminares ya que estos pacientes también tenían tumores pulmonares y algunos tenían neumopatías no malignas preexistentes.

La enfermedad pulmonar intersticial, que se presenta en forma de infiltrados pulmonares, es rara durante el tratamiento con Irinotecan. La neumopatía intersticial puede ser fatal. Los factores de riesgo posiblemente relacionados con el desarrollo de la neumopatía intersticial son neumopatía preexistente, uso de fármacos neumotóxicos, radioterapia y factores estimulantes de colonias. Los pacientes que presentan factores de riesgo deben ser monitoreados exhaustivamente para detectar posibles síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con Irinotecan.

Otras:

Como este producto contiene sorbitol, no es apto para pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Poblaciones especiales

Pacientes con riesgo especial:

Los médicos extremarán las precauciones el controlar los efectos de Irinotecan en pacientes ancianos (mayores a 65 años) y en los que hubieran recibido antes una irradiación pélvica abdominal.

Insuficiencia hepática:

El uso de Irinotecan en pacientes con disfunción hepática significativa no ha sido evaluado. En los estudios clínicos para todos los regímenes de dosis, Irinotecan no fue administrado a los pacientes con niveles séricos de bilirrubina > 2,0 mg/dl, o con niveles de transaminasas > 3 veces el límite superior normal, sino presentaban metástasis hepáticas, o > 5 veces el límite superior normal en aquellos con metástasis hepáticas. En los estudios clínicos de los regímenes de dosis semanales, los pacientes con elevaciones moderadas en los niveles séricos basales de bilirrubina total (1,0 a 2,0 mg/dl) presentaron una probabilidad significativamente mayor de experimentar neutropenia de grado 3 ó 4 durante el primer ciclo de aquellos con niveles de bilirrubina < 1,0 mg/dl (50% [19/38] vs 18% [47/226]; p < 0,001) (Ver **FARMACOCINÉTICA, Farmacocinética en poblaciones especiales, Insuficiencia hepática**). Los pacientes con glucuronidación deficiente de bilirrubina, tales como aquellos con síndrome de Gilbert, pueden presentar un mayor riesgo de mielosupresión cuando reciben una terapia con Irinotecan.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

7977



Pacientes geriátricos:

En estos pacientes deben aplicarse específicas recomendaciones de dosificación, dependiendo del régimen utilizado.

Análisis de laboratorio:

Antes de comenzar el tratamiento con cada dosis de Irinotecan, se recomienda el recuento de glóbulos blancos con recuento diferencial, determinación de hemoglobina y recuento plaquetario. Estos estudios deberán repetirse cada vez que el médico lo considere necesario.

UGT1A1 Test:

Una prueba de laboratorio está disponible para determinar el estado de los pacientes UGT1A1. La prueba puede detectar los genotipos UGT1A1 6/6, 6/7 Y 7/7 (Ver **ADVERTENCIAS**).

Uso en embarazo y lactancia

No administrar a mujeres embarazadas. Además se debe advertir a las mujeres en edad fértil evitar el embarazo mientras están en tratamiento con Irinotecan. Debido a que muchos fármacos se excretan por leche materna, con riesgos de generar efectos adversos severos en el recién nacido, no se recomienda administrar Irinotecan durante la lactancia.

Uso en Pediatría

Su eficacia y seguridad no han sido probadas en pacientes pediátricos.

Se evaluaron los resultados de dos estudios abiertos de una única rama. Se enrolaron 170 niños con tumores sólidos refractarios en un estudio de fase 2 en el cual se administraron 50 mg/m² de Irinotecan en forma de infusión durante 5 días consecutivos cada 3 semanas. Cincuenta y cuatro (54) pacientes (31,8%) desarrollaron neutropenia de grado 3-4. La neutropenia se complicó con fiebre en 15 (8,8%) pacientes. Se observó diarrea de grado 3-4 en 35 (20,6%) pacientes. Este perfil de eventos adversos fue comparable al informado en la población adulta.

En el segundo estudio de fase 2 participaron 21 niños con rhabdomyosarcoma no tratado previamente que recibieron 20 mg/m² de Irinotecan en forma de infusión durante 5 días consecutivos las semanas 0, 1, 3 y 4. A este tratamiento con un único agente le siguió un tratamiento multimodal. La inscripción de pacientes para la fase de tratamiento con Irinotecan como único agente se suspendió debido a la alta tasa (28,6%) de progresión de



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

209 77



la enfermedad y de muertes precoces (14%). El perfil de eventos adversos de este estudio fue diferente al que se observó en los adultos; los eventos de grado 3 ó 4 más significativos fueron deshidratación en 6 pacientes (28,6%) asociada con hipocalcemia grave en 5 pacientes (23,8%) e hiponatremia en 3 pacientes (14,3%); además, se informó infección de grado 3-4 en 5 pacientes (23,8%) (en todos los ciclos de tratamiento e independientemente de la relación causal).

Uso en insuficiencia renal

La influencia de la insuficiencia renal en la eliminación de Irinotecan no ha sido suficientemente estudiada.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad a largo plazo con Irinotecan. Sin embargo, se administró a ratas una dosis intravenosa de Irinotecan 2 mg/kg o 25 mg/kg una vez a la semana durante 13 semanas con una subsecuente observación durante 91 semanas. En estas condiciones, hubo una significativa tendencia lineal a la dosis en cuanto a la incidencia combinada de pólipos estromales endometriales del cuerno uterino y sarcomas estromales endometriales.

Ni Irinotecan ni SN-38 demostraron ser mutagénicos en ensayos Ames *in vitro*.

Irinotecan resultó ser clastogénico en ensayos *in vitro* (aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino) e *in vivo* (ensayo de micronúcleos en ratones).

No se observaron efectos adversos importantes en la fertilidad ni en el rendimiento general reproductivo después de la administración intravenosa de Irinotecan en dosis de hasta 6 mg/kg/día en ratas y conejos. Sin embargo, se observó atrofia de los órganos reproductores masculinos después de dosis múltiples diarias de Irinotecan, tanto en roedores con 20 mg/kg como en perros con 0,4 mg/kg.

La radiactividad relacionada con el ¹⁴C-Irinotecan atraviesa la placenta de las ratas después de la administración intravenosa de 10 mg/kg (que en diferentes estudios produjo valores de C_{máx} y ABC de Irinotecan 3 y 0,5 veces, respectivamente, los valores correspondientes en pacientes que recibieron 125 mg/m²). Irinotecan fue teratogénico en ratas en dosis superiores a 1,2 mg/kg/día (que en estudios diferentes produjeron valores de C_{máx} y ABC aproximadamente 2/3 y 1/40, respectivamente, de los correspondientes valores en pacientes que recibieron 125 mg/m²) y en conejos con dosis de 6,0 mg/kg/día aproximadamente la mitad de la dosis humana semanal recomendada en base a mg/m². Los efectos teratogénicos incluyeron diversas anomalías externas, viscerales y óseas.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

7977



Irinotecan administrado a las crías de ratas durante el período posterior a la organogénesis hasta el destete en dosis de 6 mg/kg/día provocó una reducción de la capacidad de aprendizaje y una pérdida de peso corporal en las crías hembra.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas:

No se ha evaluado el efecto de Irinotecan sobre la capacidad de conducir u operar máquinas. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que sientan mareos o alteraciones visuales dentro de las 24 horas posteriores a la administración de Irinotecan, y que no conduzcan ni operen máquinas en caso de observar tales síntomas (ver **ADVERTENCIAS**).

Interacción con otras drogas:

Bloqueantes neuromusculares:

Dado que Irinotecan posee actividad anticolinesterasa, no es posible descartar la interacción entre Irinotecan y los bloqueantes neuromusculares. Los fármacos con actividad anticolinesterasa pueden prolongar los efectos bloqueantes neuromusculares del suxametonio y antagonizar los efectos de bloqueo neuromuscular de los fármacos no despolarizantes.

Agentes antineoplásicos:

Los efectos adversos de Irinotecan podrían ser exacerbados por otros agentes antineoplásicos con efectos adversos similares como mielosupresión o diarrea.

Los pacientes que hubieran sido irradiados en la zona pélvica/abdominal presentarán un mayor riesgo de mielosupresión severa, después de la administración de Irinotecan. Si bien la administración de Irinotecan, conjuntamente con la irradiación no ha sido estudiada en forma adecuada, no se recomienda la aplicación conjunta de ambos tratamientos.

Dexametasona:

Se manifestó linfocitopenia en pacientes que recibían Irinotecan y es posible que la administración de dexametasona empleada en la profilaxis antiemética, haya aumentado la posibilidad de ese efecto. No obstante, no se han observado infecciones oportunistas serias, ni se atribuyeron complicaciones referidas específicamente a la linfocitopenia.

Se ha informado también hiperglucemia en pacientes tratados con Irinotecan. Usualmente esto se ha observado en aquellos pacientes con una historia de diabetes mellitus o de intolerancia a la glucosa, anterior a la administración de Irinotecan. Es probable que

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Firma Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

dexametasona, administrada en la profilaxis antiemética contribuya a la hiperglucemia de algunos pacientes.

Proclorperazina:

La incidencia de acatisia (1,3%) en ensayos clínicos fue mayor de 8,5% cuando se administró en el mismo día proclorperazina e Irinotecan que la que se observó cuando se administraron las mismas drogas en días diferentes.

El 8,5% de incidencia está comprendido en el rango informado cuando se administra proclorperazina como medicación previa al uso de otros agentes quimioterápicos.

Laxantes:

Es de esperar que el uso de laxantes durante el tratamiento con Irinotecan empeore la incidencia o gravedad de la diarrea lo cual todavía no ha sido estudiado.

Diuréticos:

En vista del riesgo potencial de deshidratación secundaria al vómito y/o diarrea inducida por Irinotecan, el médico quizás prefiera suspender los diuréticos durante la administración de Irinotecan y sin dudas, en los períodos de vómitos y diarrea.

Anticonvulsivantes:

La administración concomitante de fármacos anticonvulsivantes inductores de la isoforma CYP3A del citocromo P450 (por ej.: carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) reduce la exposición al SN-38. Se debe analizar la posibilidad de reemplazarlos o de comenzar a administrar anticonvulsivantes no inductores de la enzima como mínimo, una semana antes de comenzar la administración de Irinotecan en aquellos pacientes que requieran tratamiento anticonvulsivante.

Ketoconazol:

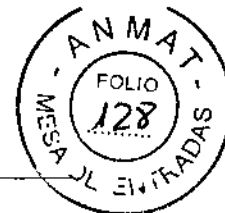
El clearance de Irinotecan se reduce en gran medida en los pacientes que reciben concomitantemente ketoconazol, lo cual aumenta la exposición al metabolito activo SN-38. Se debe suspender la administración del ketoconazol como mínimo, 1 semana antes de comenzar la administración de Irinotecan y no debe administrarse durante el tratamiento con Irinotecan.

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*):

La exposición al metabolito activo SN-38 se reduce en los pacientes que toman concomitantemente hierba de San Juan. La hierba de San Juan debe suspenderse como mínimo, 1 semana antes del primer ciclo de Irinotecan y no debe administrarse durante el tratamiento con Irinotecan.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable



Sulfato de atazanavir:

La coadministración de sulfato de atazanavir, un inhibidor del CYP3A4 y del UGT1A1, podría aumentar la exposición sistémica al SN-38, el metabolito activo de Irinotecan. Los médicos deben tenerlo en cuenta cuando coadministren estos dos fármacos.

Bevacizumab:

Los resultados de un estudio destinado a evaluar la interacción droga-droga no demostraron efecto significativo del bevacizumab en la farmacocinética de Irinotecan y su metabolito activo SN-38.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Tanto los pacientes, como aquellas personas que están a su cuidado deben ser informados sobre los efectos tóxicos esperados durante el tratamiento con Irinotecan, sobre todo en sus manifestaciones gastrointestinales, por ejemplo náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea e infección. El paciente debe ser informado para disponer de inmediato loperamida y comenzar el tratamiento por diarrea tardía (se produce, por lo general, más de 24 horas después de la administración de Irinotecan) en el primer episodio de deposiciones escasamente moldeadas o blandas, o al manifestarse movimientos intestinales más frecuentes de los normalmente esperados para el paciente. El uso de loperamida a las dosis mencionadas no se recomienda durante periodos mayores a 48 horas consecutivas, debido al riesgo de íleo paralítico. Durante la noche el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas, y deberá informar al médico si se produce diarrea. No se recomienda administración previa de loperamida (ver **ADVERTENCIAS**).

Deberá evitarse el uso de productos laxantes ante la posibilidad de exacerbación del cuadro de diarrea y el paciente deberá consultar con el médico previo al uso de cualquier laxante.

El paciente deberá informar al médico ante la aparición de diarrea por primera vez durante el tratamiento; heces negras o sanguinolentas; incapacidad de ingerir líquidos por vía oral debido a náuseas o vómitos, incapacidad de controlar la diarrea en el término de 24 horas, fiebre o evidencia de infección, o cuando se observen síntomas de deshidratación, por ejemplo desmayo, aturdimiento o mareos después de la administración de Irinotecan. Se alertará al paciente sobre la posibilidad de alopecia.

d



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

7977



REACCIONES ADVERSAS

El efecto adverso más frecuente es la diarrea. Irinotecan induce con mucha frecuencia la aparición de diarrea precoz y tardía, al parecer, por mecanismos diferentes. La diarrea temprana es de naturaleza colinérgica y puede estar precedida por dolores, diaforesis o calambres abdominales y puede ser atenuada por atropina. La diarrea tardía puede ocasionar deshidratación severa, alterar el equilibrio electrolítico y poner en riesgo la vida del paciente, y debe tratarse rápidamente con loperamida y reposición de líquidos y electrolitos si es necesario.

Otros efectos adversos frecuentes son: vómitos, náuseas, neutropenia, leucopenia y anemia. Los trastornos hematológicos pueden conducir a sepsis neutropénica y muerte en un número reducido de pacientes.

En forma ocasional se observa astenia, anorexia, constipación, flatulencia, estomatitis, dispepsia y fiebre.

Muy ocasionalmente se detectó dolor abdominal, alopecia, cefalea, dolor lumbar, escalofríos, infección leve, edema, distensión abdominal, pérdida de peso, sudoración, erupción, disnea, aumento de la tos, insomnio, mareos y vasodilatación.

Ensayos clínicos

Se han recogido y analizado exhaustivamente los datos sobre reacciones adversas provenientes del programa de estudios clínicos sobre cáncer colorrectal metastásico recurrente o progresivo después del tratamiento basado en 5-FU (segunda línea), los cuales se presentan a continuación (población de pacientes descripta a continuación). Se espera que las reacciones adversas relacionadas con otras indicaciones sean similares a las observadas en el tratamiento del cáncer colorrectal en segunda línea.

Las reacciones adversas que se detallan en esta sección se refieren a Irinotecan. No hay evidencia de que el perfil de seguridad de Irinotecan sea influenciado por cetuximab o viceversa. En combinación con cetuximab, las reacciones adversas adicionales que han sido informadas son los que eran de esperar para cetuximab (como erupción cutánea de tipo acneiforme). En consecuencia, también se debe consultar el prospecto de cetuximab. La hipertensión grado 3 fue el principal riesgo significativo implicado por la adición de bevacizumab al bolo de Irinotecan/5-FU/ leucovorina. Además, con este régimen hubo un pequeño aumento en los eventos adversos diarrea y leucopenia de grado 3-4 de la quimioterapia, en comparación con los pacientes que recibían solamente Irinotecan/5-



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

7977



FU/leucovorina en bolo. Para otra información sobre reacciones adversas en combinación con bevacizumab, refiérase al prospecto de bevacizumab.

Las reacciones adversas de la droga reportadas en pacientes tratados con la combinación de Irinotecan más capecitabina adicional a las vistas con monoterapia de capecitabina u observadas a una frecuencia grupal superior con la combinación comparados con la monoterapia de capecitabina incluye:

Muy común, todos los grados: trombosis/embolismo.

Común, todos los grados: reacción de hipersensibilidad, isquemia cardíaca/infarto.

Común, grado 3 y grado 4: neutropenia febril.

Para la información completa de las reacciones adversas de capecitabina, refiérase al prospecto de capecitabina.

Las reacciones adversas de droga grado 3 y grado 4 reportadas en pacientes tratados con Irinotecan en combinación con capecitabina y bevacizumab adicionalmente a las observadas con la monoterapia de capecitabina o vistas a una frecuencia grupal superior con la combinación comparado con la monoterapia de capecitabina incluyen:

Común, grado 3 y grado 4: neutropenia, trombosis/embolismo, hipertensión e isquemia cardíaca/infarto.

Para la información completa de las reacciones adversas de capecitabina, refiérase a los prospectos de capecitabina y bevacizumab.

Estudios clínicos con el régimen de 100 a 125 mg/m² semanales como agente único

Se evaluó el régimen semanal de Irinotecan en tres estudios clínicos, 304 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, que recurrieron o progresaron después de la terapia con 5-FU. En cinco casos (1,6%) los decesos fueron potencialmente relacionados a la droga. Estos pacientes presentaron una constelación de eventos médicos (mielosupresión, sepsis neutropénica sin fiebre, obstrucción del intestino delgado, acumulación de líquido, estomatitis, náuseas, vómitos, diarrea y deshidratación), entre los cuales se incluyen los efectos conocidos de Irinotecan. La fiebre neutropénica, definida, según la clasificación del NCI, como neutropenia grado 4 con fiebre grado 2 o mayor, se produjo en otros nueve pacientes. Estos pacientes se recuperaron con el cuidado adecuado. Ochenta y un pacientes (26,6%) se internaron por reacciones adversas por hechos relacionados a la administración de Irinotecan. Las causas principales de

hospitalización relacionada a la droga fueron: diarrea con o sin náuseas y/o vómitos; neutropenia/leucopenia, con o sin diarrea y con o sin fiebre y náuseas y/o vómitos.

Se hicieron ajustes en la dosis de Irinotecan durante el ciclo de tratamiento y en los ciclos posteriores, según la tolerancia individual. Las razones más comunes de reducción de dosis fueron: diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece pacientes (4,3%) interrumpieron el tratamiento con Irinotecan por reacciones adversas.

Estudios clínicos con el régimen de 300 a 350 mg/m² una vez cada tres semanas como agente único

En dos estudios en los cuales se administró Irinotecan una vez cada 3 semanas participó un total de 316 pacientes con cáncer colorrectal metastásico cuya enfermedad había progresado después del tratamiento previo con 5-FU. Tres (1%) muertes estuvieron potencialmente relacionadas con el tratamiento con Irinotecan y se atribuyeron a infección neutropénica, diarrea de grado 4 y astenia, respectivamente. Se registraron hospitalizaciones a causa de eventos adversos serios, relacionados o no con la administración de Irinotecan, al menos una vez en el 60% de los pacientes que recibieron Irinotecan y el 8% de los pacientes tratados con Irinotecan suspendió el tratamiento a causa de los eventos adversos.

Lista de Eventos adversos

En la **Tabla 10** se detallan por órgano o sistema afectado y en orden descendiente de frecuencia los eventos adversos relacionados a la droga (grados 1-4 según la clasificación del NCI) a criterio del investigador que se informaron en más del 10% de los 304 pacientes que participaron en los tres estudios en los que se administró el régimen de dosis semanal.

Tabla 10: Eventos adversos de grado 1 a 4 según la clasificación del NCI relacionados con la droga que se observaron en más del 10% de los pacientes que participaron en los estudios clínicos.

Trastornos gastrointestinales	Diarrea tardía, náuseas, vómitos, diarrea temprana, cólicos/dolores abdominales, anorexia, estomatitis.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, anemia, neutropenia
Trastornos generales y en el sitio de aplicación	Astenia, fiebre.
Trastornos metabólicos y nutricionales	Pérdida de peso, deshidratación
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
 Solución inyectable



Trastornos vasculares	Eventos tromboembólicos (incluyen angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, embolia en las extremidades inferiores, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, trastornos vasculares periféricos, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, trastornos vasculares)
------------------------------	--

En las **Tablas 11 a 13** se detallan los eventos adversos de grado 3 ó 4 según la clasificación del NCI que se informaron en los estudios clínicos realizados con los regímenes de dosis semanales y una vez cada 3 semanas (N=620).

Tabla 11: Eventos adversos de grado 3 ó 4 según la clasificación del NCI relacionados con la droga que se observaron en más del 10% de los pacientes que participaron en los estudios clínicos

Trastornos gastrointestinales	Diarrea tardía, náuseas, cólicos/dolores abdominales
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Leucopenia, neutropenia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia

Tabla 12: Eventos adversos de grado 3 ó 4 según la clasificación del NCI relacionados con la droga que se observaron en el 1% al 10% de los pacientes que participaron en los estudios clínicos.

Infecciones e infestaciones	Infección
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea temprana, constipación, anorexia, mucositis.
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Anemia, trombocitopenia
Trastornos generales y en el sitio de aplicación	Astenia, fiebre, dolor.
Trastornos metabólicos y nutricionales	Deshidratación, hipovolemia
Trastornos hepatobiliares	Bilirrubinemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea
Laboratorio	Aumento de la creatinina



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

133



Tabla 13: Eventos adversos de grado 3 ó 4 según la clasificación del NCI relacionados con la droga que se observaron en menos del 1% de los pacientes que participaron en los estudios clínicos

<i>Infecciones e infestaciones</i>	Sepsis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Trastornos rectales, moniliasis gastrointestinal
<i>Trastornos generales y en el sitio de aplicación</i>	Escalofríos, malestar general
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>	Pérdida de peso, hipocalcemia, hipomagnesemia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Rash, signos cutáneos
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Anomalías en la marcha, confusión, cefaleas
<i>Trastornos cardíacos</i>	Hipotensión, síncope, trastornos cardiovasculares
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Infección del tracto urinario
<i>Trastornos reproductivos y mamarios</i>	Dolor mamario
<i>Laboratorio</i>	Aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la GGTP

Además se han informado los siguientes eventos adversos relacionados a la droga en los estudios clínicos de Irinotecan, pero no cumplen con los criterios antes definidos de >10% de eventos grados 1-4 del NCI relacionados a la droga o grado 3 ó 4 relacionados a la droga: rinitis, hipersalivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, sofocos, bradicardia, mareos, extravasación, síndrome de lisis tumoral y ulceración colónica.

FARMACOVIGILANCIA POSMARKETING

Trastornos cardíacos

Se han observado eventos de isquemia miocárdica luego de la terapia con Irinotecan, sobre todo en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente, otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardíaca o que habían recibido quimioterapia citotóxica previa. (ver **Tabla 10, eventos tromboembólicos**).

Trastornos gastrointestinales

Se han informado casos infrecuentes de obstrucción intestinal, íleo, megacolon o hemorragia gastrointestinal y raros casos de colitis, incluso tiflitis, colitis isquémica y ulcerosa. En algunos casos, la colitis se complicó con ulceración, hemorragia, íleo o infección. También se han informado casos de íleo sin colitis previa. Se han informado

d

raros casos de perforación intestinal. Han sido observados raros casos de pancreatitis sintomática o elevación asintomática de enzimas pancreáticas.

Hipovolemia

Se han informado raros casos de deterioro de la función renal e insuficiencia renal aguda, generalmente en pacientes que contrajeron infecciones y/o sufrieron agotamiento del volumen a causa de toxicidades gastrointestinales graves. Se han informado casos infrecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia circulatoria en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociada con diarrea y/o vómitos o septicemia.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluso reacciones anafilácticas severas o anafilactoides (ver **ADVERTENCIAS**).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han informado efectos precoces, tales como contracción muscular o calambres y parestesia.

Trastornos del sistema nervioso

Se han informado trastornos del habla, generalmente transitorios en pacientes tratados con Irinotecan; en algunos casos, el evento fue atribuido al síndrome colinérgico observado durante o inmediatamente después de la infusión de Irinotecan.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

La enfermedad pulmonar intersticial, que se presenta en forma de infiltrados pulmonares, es poco común durante el tratamiento con Irinotecan.

Se han informado efectos precoces, tales como disnea (ver **PRECAUCIONES**). También se ha reportado la ocurrencia de hipo.

Análisis de laboratorio

Se han informado raros casos de hiponatremia, generalmente relacionados con la diarrea y los vómitos. Raramente se han informado elevaciones de los niveles séricos de transaminasas (AST y ALT) sin metástasis hepática progresiva.

SOBREDOSIFICACIÓN

En ensayos de fase 1 en Estados Unidos se administraron dosis únicas de hasta 345 mg/m² de Irinotecan a pacientes con distintos tipos de cáncer. Dosis únicas de hasta 750 mg/m² de Irinotecan se administraron en ensayos no efectuados en Estados Unidos.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

7977



Las reacciones adversas manifestadas en estos pacientes fueron similares a las informadas con la dosis y régimen recomendados.

No se conoce un antídoto para la sobredosis de Irinotecan. Se procurarán máximos cuidados de soporte para prevenir la deshidratación debida a la diarrea y para el tratamiento de cualquier complicación infecciosa.

. Se observó letalidad a dosis de Irinotecan inyectable de 111 mg/kg en ratones y de 73 mg/kg en ratas (aproximadamente es 2,6 y 3,4 veces, respectivamente la dosis recomendada en humanos de 125 mg/m²).

El deceso fue precedido por cianosis, temblores, afecciones respiratorias y convulsiones.

Se han informado casos de sobredosis con dosis hasta aproximadamente dos veces la dosis terapéutica recomendada, los cuales pueden ser fatales. Las reacciones adversas más significativas que se han informado son neutropenia y diarrea graves.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros Toxicológicos:

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez Tel.: 011-4962-2247/ 6666
- Hospital A. Posadas Tel.: 011-4658-3001 al 20; 4658-7777; 4654-6648
- Hospital Juan A. Fernández Tel.: 011-4801-7767; 4808-2600/2650/2655

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura ambiente de 15° a 30°C.

Protéjase de la luz.

NO CONGELAR.

Se recomienda que el frasco permanezca en su caja hasta su utilización.

PRESENTACIÓN

SIBUDAN® 100 mg/5 ml, Solución Inyectable: Envases con 1, 2, 3, 4, 5, 10, 25*, 50*, 100* frascos ampolla de 5 ml para única dosis.

SIBUDAN® 40 mg/2 ml, Solución inyectable: Envases con 1, 2, 3, 4, 5, 10, 25*, 50*, 100* frascos ampolla de 2 ml para única dosis.

(*) Uso exclusivo hospitalario.



SIBUDAN®
Irinotecan 100 mg/5 ml y 40 mg/2 ml
Solución inyectable

7977



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.471

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Septiembre/2014

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

40

ALBERTO R. BARROS
APROBADO

Ferrini, Argelina
C/ Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.