Proto-Itecan®
cloridrato de irinotecano

Antibióticos do Brasil

Solução para diluição para infusão
20 mg/mL

Proto-Itecan®
cloridrato de irinotecano
MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Proto-Itecan®
Nome genérico: cloridrato de irinotecano tri-hidratado

APRESENTAÇÕES

Proto-Itecan® 20 mg/mL: solução para diluição para infusão.
Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO
CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

COMPOSIÇÃO

Proto-Itecan® 20 mg/mL: cada mL da solução para diluição para infusão de Proto-Itecan® contém 20 mg de cloridrato de irinotecano tri-hidratado equivalente a 17,33 mg de irinotecano.
Excipientes: sorbitol, ácido láctico, solução de hidróxido de sódio, solução de ácido clorídrico e água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Este produto é de uso restrito a estabelecimentos de saúde e deve ser manipulado apenas por pessoal treinado.

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Proto-Itecan® (cloridrato de irinotecano) é indicado como agente único ou combinado no tratamento de pacientes com:

• Carcinoma metastático do cólon ou reto não tratado previamente;
• Carcinoma metastático do cólon ou reto que tenha recorrido (voltado) ou progredido (piorado) após terapia anterior com 5-fluoruracila;
• Neoplasia pulmonar de células pequenas e não pequenas;
• Neoplasia de colo de útero;
• Neoplasia de ovário;
• Neoplasia gástrica recorrente ou inoperável.

Proto-Itecan® está indicado para tratamento como agente único de pacientes com:
• Neoplasia de mama inoperável ou recorrente;
• Carcinoma de células escamosas da pele;
• Linfomas.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Proto-Itecan® é um agente antineoplásico (medicamento usado no tratamento de neoplasia) que age interagindo com a enzima topoisomerase I, uma enzima importante no processo de multiplicação das células. O bloqueio desta enzima causa um erro no funcionamento das células tumorais, levando-as à morte. As concentrações máximas do metabólito ativo (da substância ativa) de Proto-Itecan® são atingidas, geralmente, dentro de 1 hora após o término de uma infusão (administração por uma veia) de 90 minutos do produto.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Proto-Itecan® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Administração: **Proto-Itecan®** deve ser administrado obrigatoriamente sob a supervisão de um médico com experiência no uso de agentes quimioterápicos (medicamentos) para neoplasia.

O uso de **Proto-Itecan®** nas situações a seguir deve ser avaliado através da análise dos benefícios e riscos esperados, e indicado quando os benefícios superarem os possíveis riscos:

• em pacientes que apresentam um fator de risco (particularmente os com *performance status* = 2 OMS) (índice que reflete o estado geral do paciente).
• em raros casos, onde os pacientes apresentam recomendações relacionadas ao controle de eventos adversos (necessidade de tratamento imediato e prolongado contra diarreia combinado a alto consumo de líquido no início da diarreia tardia). Recomenda-se supervisão hospitalar a tais pacientes.

Sintomas colinérgicos: os pacientes podem apresentar sintomas colinérgicos (sintomas desencadeados devido à liberação de substâncias chamadas neurotransmissores que controlam várias funções do organismo) como rinite, salivação aumentada, miose (fechamento da pupila), lacrimejamento, diaforese (aumento da produção de suor), rubor (vasodilatação), bradicardia (diminuição na frequência cardíaca) e aumento do peristaltismo (movimento) intestinal que pode causar cólicas abdominais e diarreia em fase inicial da administração (por ex.: diarreia ocorrendo geralmente durante ou até 8 horas da administração de **Proto-Itecan®**). Esses sintomas podem ser observados durante, ou logo após, a infusão de **Proto-Itecan®**, devendo ocorrer mais frequentemente com doses mais altas. Em pacientes com sintomas colinérgicos a administração terapêutica (uso que visa o tratamento), ou profilática (uso que visa a prevenção) de atropina 0,25 a 1 mg por via intravenosa (pela veia) ou subcutânea (abaixo da pele) deve ser considerada (a não ser que contraindicada clinicamente). A definição do uso dessa medicação cabe ao médico que está acompanhando o paciente.

Extravasamento: embora **Proto-Itecan®** não seja, sabidamente, vesicante (irritante da veia onde o produto está sendo administrado), deve-se tomar cuidado para evitar extravasamento (administração da medicação fora da veia) e observar o local da infusão (administração da medicação por veia) quanto a sinais inflamatórios (aumento de calor local, avermelhamento, dor). Caso ocorra extravasamento, recomenda-se infusão para "lavar" o local de acesso e aplicação de gelo.

Hepático: em estudos clínicos (estudos realizados para avaliar o medicamento) foram observadas, em menos de 10% dos pacientes, anormalidades das enzimas hepáticas (testes que avaliam a função do fígado). Esses eventos ocorrem tipicamente em pacientes com metástases (tumores à distância) hepáticas conhecidas e não estão claramente relacionados ao cloridrato de irinotecano.

Hematológico: cloridrato de irinotecano frequentemente causa diminuição do número de células do sistema de defesa do organismo e anemia, inclusive graves, devendo ser evitado em pacientes com insuficiência aguda (mau funcionamento agudo) grave da medula óssea (órgão responsável pela produção das células sanguíneas). A trombocitopenia (queda na contagem de plaquetas-células sanguíneas responsáveis pela coagulação) grave é incomum. Nos estudos clínicos, a frequência de neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: neutrófilos) foi significativamente maior em pacientes que haviam recebido previamente irradiação (radioterapia) pélvica/abdominal do que naqueles que não haviam recebido tal irradiação.

Neutropenia febril (pacientes com diminuição do número de neutrófilos, que evoluíram com febre) ocorreu em menos de 10% dos pacientes nos estudos clínicos. Mortes devido à sepse (infecção generalizada) após neutropenia grave foram relatadas em pacientes tratados com cloridrato de irinotecano. A terapia com **Proto-Itecan®** deve ser temporariamente descontinuada caso ocorra neutropenia febril ou se a contagem absoluta de neutrófilos cair abaixo de 1000/mm^3. A dose do produto deve ser reduzida no caso de ocorrência de neutropenia não febril clinicamente significativa.

Pacientes com atividade de UGT1A1 reduzida: outro polimorfismo específico do gene UGT1A1 (que reduz a atividade dessa enzima) é uma mutação conhecida como variante UGT1A1*6.

Pacientes com variantes UGT1A1*28 ou *6 (especialmente se homozigóticos) apresentam risco aumentado de apresentar eventos adversos, como neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: neutrófilos) e diarreia (perturbação intestinal caracterizada por aumento do número de evacuações que se tornam de consistência líquida ou pastosa). Deve ser considerada uma dose inicial reduzida de **Proto-Itecan®** para pacientes homozigóticos. Para maiores informações sobre a posologia do medicamento, consulte o seu médico ou a bula específica para o profissional de saúde. Além disso, *28 e *6 pacientes homozigóticos e heterozigóticos devem ser monitorados de perto para neutropenia e diarreia.

A redução exata da dose inicial nesses pacientes não foi estabelecida e quaisquer modificações de dose subsequente, devem ser baseadas na tolerância individual do paciente ao tratamento.

Para identificar pacientes com risco aumentado de neutropenia e diarreia, a genotipagem UGT1A1 pode ser útil. Mais em detalhes, a genotipagem UGT1A1*28 pode ser útil em caucasianos, africanos e latinos, UGT1A1*6 em pessoas do leste asiático e UGT1A1*28 e *6 combinada em chineses e japoneses, uma vez que essas são as populações em que essas variantes são mais prevalentes.

Reações de hipersensibilidade: foram relatadas reações de hipersensibilidade (alergia), inclusive reações anafilática/anafilactoide graves (reação alérgica grave).

Efeitos imunossupressores/ Aumento da suscetibilidade a infecções: a administração de vacinas com microrganismos vivos ou atenuados (mortos ou inativados) em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos, incluindo **Proto-Itecan®**, pode resultar em infecções graves ou fatais. A vacinação com vacinas contendo microrganismos vivos deve ser evitada em pacientes recebendo **Proto-Itecan®**. As vacinas com microrganismos mortos ou inativados podem ser administradas, no entanto, a resposta a esta vacina pode ser diminuída.

Diarreia tardia: a diarreia tardia (aquela que ocorre mais de 8 horas após a administração do produto) pode ser prolongada e pode levar à desidratação, desequilíbrio eletrolítico (dos eletrólitos - substâncias como sódio e potássio - presentes no sangue) ou sepse (infecção generalizada), constituindo um risco de morte potencial. Nos estudos clínicos que testaram o esquema posológico a cada 3 semanas, a diarreia tardia surgiu, em média, após 5 dias da infusão de cloridrato de irinotecano. Nos estudos que avaliaram a posologia semanal, este intervalo médio foi de 11 dias. Nos pacientes que começaram o tratamento com a dose semanal de 125 mg/m², o tempo médio de duração de qualquer grau de diarreia tardia foi de 3 dias. Nos pacientes tratados com a dose semanal de 125 mg/m² que tiveram diarreia mais intensa, o tempo médio de duração de todo o episódio de diarreia foi de 7 dias. Resultados de um estudo de um esquema semanal de tratamento não demonstraram diferença na taxa de diarreia tardia em pacientes com 65 anos ou mais em relação a pacientes com menos de 65 anos. Entretanto, pacientes com 65 anos ou mais, devem ser monitorados de perto devido ao risco aumentado de diarreia precoce observada nesta população. Ulceração (formação de feridas) do cólon (do intestino grosso), algumas vezes com sangramento, foi observada em associação à diarreia induzida pelo irinotecano.
Se ocorrer diarreia, o médico responsável deve ser avisado e ele tomará as medidas necessárias. A diarreia tardia deve ser tratada com loperamida (medicamento que trata os sintomas diarreicos) imediatamente após observar-se o primeiro episódio de fezes amolecidas, ou sem consistência, ou ainda, na ocorrência de evacuações em frequência maior do que a esperada. Em caso de desidratação, devem ser realizadas reposições hídricas (de água) e eletrolíticas (de eletrólitos, substâncias como sódio e potássio), através de soro caseiro ou preparações semelhantes. Se os pacientes apresentarem íleo paralítico (parada dos movimentos intestinais), febre ou neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: neutrófilos) grave, tratamento de suporte com antibióticos deve ser administrado. Além do tratamento antibiótico, a hospitalização é recomendada para o tratamento de diarreia, nos seguintes casos:

- diarreia com febre;
- diarreia grave (requerendo hidratação intravenosa);
- pacientes com vômito associado à diarreia tardia;
- diarreia persistindo por cerca de 48 horas após o início da terapia com altas doses de loperamida.

Após o primeiro ciclo de tratamento, os ciclos quimioterápicos semanais subsequentes só devem ser iniciados quando a função intestinal (número e quantidade de evacuações) do paciente retornar ao padrão pré-tratamento por, pelo menos, 24 horas sem a necessidade de medicação antidiarreica. Se ocorrer diarreia grave a administração de **Proto-Itecan®** deve ser descontinuada e retomada em dose reduzida assim que o paciente se recuperar.

Doença inflamatória crônica e/ou obstrução intestinal: em caso de obstrução intestinal os pacientes não devem ser tratados com Proto-Itecan®.

Náuseas e vômitos: Proto-Itecan® é emetogênico (provoca vômito), como os quadros de náuseas e vômitos podem ser intensos ocorrendo geralmente, durante ou logo após a infusão do **Proto-Itecan®**, recomenda-se que os pacientes recebam antieméticos (medicamentos que combatem náusea e vômitos) pelo menos 30 minutos antes da infusão de **Proto-Itecan®**. O médico também deve considerar a utilização subsequente de esquema de tratamento antiemético se necessário. Pacientes com vômito associado à diarreia tardia devem ser hospitalizados assim que possível para tratamento.

Neurológico: tontura foi observada e pode, algumas vezes, representar evidência sintomática de hipotensão ortostática (queda da pressão arterial relacionada à posição em pé) em pacientes com desidratação.

Renal: elevações dos níveis séricos (no sangue) de creatinina ou ureia (substâncias que indicam a função renal) foram observadas. Ocorreram casos de insuficiência renal aguda (prejuízo na função dos rins). Esses eventos foram atribuídos a complicações infecciosas ou à desidratação, relacionada à náusea, vômitos ou diarreia. Há raros relatos de disfunção renal (mau funcionamento dos rins) decorrente de síndrome de lise tumoral (série de alterações do organismo decorrentes da destruição das células tumorais).

Respiratório: observou-se um tipo de dispneia (falta de ar); mas é desconhecido o quanto doenças preexistentes e/ou envolvimento pulmonar maligno (presença de tumor no pulmão) contribuem para o quadro. Em estudos iniciais no Japão, pequena porcentagem dos pacientes evoluiu com uma síndrome pulmonar, com potencial de morte, que se apresenta através de dispneia, febre e de um padrão reticulonodular na radiografia de tórax (padrão de radiografia de tórax). Porém, o quanto o cloridrato de irinotecanocontribuiu para estes eventos é desconhecido, pois os pacientes também apresentavam tumores pulmonares e, alguns, doença pulmonar não maligna preexistente.

Doença pulmonar intersticial (tipo de comprometimento pulmonar), manifestada através de infiltrado pulmonar, é incomum durante terapia com irinotecano. São fatores de risco para o desenvolvimento desta complicação: doenças pulmonares preexistentes, uso de medicamentos pneumotóxicos (tóxicos para os pulmões), radioterapia (tratamento com radiação) e uso de fatores de estimulação de colônias (substâncias que agem na medula óssea estimulando a produção de células sanguíneas). Na presença de um ou mais destes fatores o paciente deve ser cuidadosamente monitorado quanto a sintomas respiratórios antes e durante a terapia com **Proto-Itecan®**.

Outros: uma vez que este produto contém sorbitol, não é recomendado o uso em pacientes com intolerância hereditária à frutose.

Atenção: contém sorbitol (edulcorante).

Uso em Populações Especiais

Pediátrico: a eficácia do cloridrato de irinotecano em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

Idosos: recomendações específicas de dosagem podem se aplicar a essa população e dependem do esquema utilizado.

Insuficiência Hepática: em pacientes com hiperbilirrubinemia (aumento dos níveis de bilirrubina no sangue), o *clearance* do irinotecano é diminuído e, portanto, o risco de hematotoxicidade (toxicidade das células sanguíneas) é aumentado. O uso de irinotecano em pacientes com concentração de bilirrubina sérica total acima de 3,0 vezes o limite superior estabelecido pelo laboratório, administrado como agente único no esquema terapêutico de uma a cada 3 semanas ainda não foi estabelecido (vide item **"6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?"**). A função hepática (do fígado) basal deve ser obtida antes do início do tratamento e monitorada mensalmente, com novas coletas se clinicamente indicado.

Radioterapia: pacientes submetidos previamente à irradiação pélvica/abdominal têm maior risco de mielossupressão (diminuição da função da medula óssea, órgão responsável pela produção das células sanguíneas) após a administração de **Proto-Itecan®**. Estes casos exigem cautela no tratamento de pacientes com extensa radiação prévia. Dependendo do esquema preconizado, doses específicas podem ser necessárias.

***Performance Status* (ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*):** pacientes com graus piores de "*performance status*" (estado geral do paciente) possuem risco aumentado de desenvolverem eventos adversos relacionados ao irinotecano. Recomendações específicas de dosagem para pacientes com ECOG *performance status* de 2 podem se aplicar a essa população, dependendo do esquema utilizado. Pacientes com *performance status* de 3 ou 4 não devem receber **Proto-Itecan®**. Em estudos clínicos (estudos realizados para avaliar o medicamento) que compararam pacientes recebendo cloridrato de irinotecano /5-fluoruracila/folinato de cálcio ou 5-fluoruracila/folinato de cálcio, foram observadas taxas maiores de hospitalização, neutropenia febril (pacientes com diminuição do número de neutrófilos, que evoluíram com febre), tromboembolismo (formação de coagulo dentro de vaso sanguíneo), descontinuação do tratamento no primeiro ciclo e óbitos precoces em pacientes com *performance status* basal de 2, quando comparados a pacientes com *performance status* basal de 0 ou 1.

Neoplasia gástrica: pacientes com neoplasia gástrica parecem apresentar mielossupressão mais importante e outras toxicidades quando o **Proto-Itecan®** é administrado. Uma dose inicial mais baixa deve ser considerada nesses pacientes.

Uso durante a Gravidez
Não existem estudos adequados e bem controlados de cloridrato de irinotecano em mulheres grávidas. O cloridrato de irinotecano é teratogênico (causa malformação) em ratos e coelhos. **Proto-Itecan®** pode causar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Mulheres com potencial para engravidar não devem iniciar o cloridrato de irinotecano até que a gravidez seja excluída. A gravidez deve ser evitada se um dos parceiros estiver recebendo **Proto-Itecan®**.
Devido ao potencial de genotoxicidade, pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo devem usar métodos anticoncepcionais altamente eficazes durante o tratamento e por 6 meses após a última dose de cloridrato de irinotecano.
Devido ao potencial de genotoxicidade, pacientes do sexo masculino com parceiros do sexo feminino com potencial reprodutivo devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por 3 meses após a última dose de cloridrato de irinotecano.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso durante a Lactação
O efeito em recém-nascidos / bebês é desconhecido. Devido ao potencial de reações adversas graves em lactentes, recomenda-se não amamentar ao receber terapia com cloridrato de irinotecano.
Cinco minutos após a administração IV de irinotecano marcado (medicamento marcado com radioatividade) em ratas, detectou-se radioatividade no leite, com concentrações plasmáticas (no sangue) até 65 vezes maiores do que as obtidas no plasma (no sangue) 4 horas após a administração.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.
Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas
O efeito do cloridrato de irinotecano sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas não foi avaliado. Entretanto, pacientes devem ser alertados sobre o potencial de tontura ou distúrbios visuais, que podem ocorrer dentro de 24 horas após a administração de Proto-Itecan®, e aconselhados a não dirigir ou operar máquinas se estes sintomas ocorrerem.

Interações Medicamentosas

A coadministração (ao mesmo tempo) de **Proto-Itecan®** com inibidores de suas enzimas metabolizadoras (enzimas que transformam o medicamento) pode resultar em maior exposição ao cloridrato de irinotecano e seu metabólito ativo SN-38 (substância ativa). Médicos devem levar isso em consideração ao administrar **Proto-Itecan®** com estes medicamentos.

- **cetoconazol:** o *clearance* (eliminação) do **Proto-Itecan®** é reduzido significativamente em pacientes recebendo concomitantemente cetoconazol (tipo de antifúngico), aumentando assim a exposição ao SN-38. O cetoconazol deve ser descontinuado pelo menos 1 semana antes de iniciar o tratamento com **Proto-Itecan®** e não deve ser administrado durante a terapia com **Proto-Itecan®**.

- **sulfato de atazanavir:** tem o potencial de aumentar a exposição sistêmica ao SN-38, o metabólito ativo (substância ativa) do **Proto-Itecan®**.
Médicos devem levar isso em consideração ao coadministrarem estes medicamentos.

- **anticonvulsivantes:** a coadministração de anticonvulsivantes indutores enzimáticos do CYP3A (medicamentos que previnem a ocorrência de convulsões, e que são metabolizados pelo fígado) (p. ex.carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína) reduzem a exposição ao metabólito ativo SN-38. Deve-se ter cautela ao iniciar ou substituir anticonvulsivantes não indutores enzimáticos pelo menos 1 semana antes do início da terapia com **Proto-Itecan®** em pacientes que requerem tratamento com anticonvulsivantes.

- **erva de São João (*Hypericum perforatum*):** a exposição ao metabólito SN-38 é reduzida em pacientes recebendo a erva de São João concomitantemente. A erva de São João deve ser descontinuada pelo menos 1 semana antes do primeiro ciclo de **Proto-Itecan®**, e não deve ser administrada durante a quimioterapia com **Proto-Itecan®**.

- **bloqueadores neuromusculares:** a interação entre **Proto-Itecan®** e bloqueadores neuromusculares (uma classe de medicamentos que bloqueia a interação entre nervos e músculos) não pode ser descartada, uma vez que ele pode prolongar o efeito neuromuscular do suxametônio (um tipo de bloqueador neuromuscular) e antagonizar (bloquear o efeito) de outros bloqueadores neuromusculares.

- **agentes antineoplásicos:** eventos de **Proto-Itecan®**, como a mielossupressão (diminuição da função da medula óssea, órgão responsável pela produção das células sanguíneas) e a diarreia, podem ser exacerbados (aumentados) pela associação com outros agentes antineoplásicos que causem eventos adversos semelhantes.

- **dexametasona:** foi relatada linfocitopenia (redução do número de linfócitos, células sanguíneas de defesa) em pacientes em tratamento com cloridrato de irinotecano, sendo possível que a administração de dexametasona como profilaxia (ação preventiva) antiemética possa aumentar a probabilidade de ocorrência de linfocitopenia. Contudo, não foram observadas infecções graves e nenhuma complicação foi especificamente atribuída à linfocitopenia.
Foi também relatada hiperglicemia (concentração elevada de glicose no sangue) em pacientes com um histórico de *diabetes mellitus* ou evidência de intolerância à glicose previamente à administração de cloridrato de irinotecano. É provável que a dexametasona, aplicada como profilaxia (prevenção) antiemética, possa ter contribuído para o surgimento de hiperglicemia em alguns pacientes.

- **laxantes:** é esperado que laxantes (que estimulam eliminação das fezes) usados durante a terapia com o irinotecano piorem a incidência ou gravidade da diarreia.

- **diuréticos:** desidratação secundária a vômitos e/ou diarreia pode ser induzida pelo **Proto-Itecan®**. O médico pode considerar a suspensão do diurético (medicamento que atua no rim) durante o tratamento com o irinotecano e durante períodos ativos de vômitos e diarreia.

- **bevacizumabe:** resultados de um estudo específico de interação medicamentosa demonstraram nenhum efeito significativo do bevacizumabe (tipo de antineoplásico - anticorpo monoclonal) na farmacocinética de irinotecano e seu metabólito ativo SN-38.

- **vacinas:** a administração de vacinas vivas ou atenuadas (microrganismos mortos ou inativados) em pacientes imunocomprometidos (imunidade diminuída) por agentes quimioterápicos, incluindo **Proto-Itecan®**, pode resultar em infecções graves ou fatais. A vacinação com vacinas vivas deve ser evitada em pacientes recebendo **Proto-Itecan®**. As vacinas mortas ou inativadas podem ser administradas. Entretanto, a resposta a tais vacinas pode ser diminuída.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Proto-Itecan® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30ºC) antes da diluição. Proteger da luz.

Após diluição com glicose 5%, armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C) por até 48 horas ou em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) por até 24 horas. Proteger da luz.
Após diluição com cloreto de sódio 0,9%, armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) por até 24 horas.

Os frascos contendo o medicamento acabado devem ser protegidos da luz, mantidos dentro do cartucho até a utilização. O medicamento não deve ser congelado, mesmo quando diluído. Descartar devidamente qualquer solução não utilizada.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas
Proto-Itecan® é um líquido amarelo límpido sem partículas em suspensão.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Precauções no Preparo e Administração
Proto-Itecan® deve ser preparado exclusivamente por um profissional habilitado.

Posologia
Todas as doses de **Proto-Itecan®** devem ser administradas em infusão intravenosa (dentro da veia) ao longo de 30 a 90 minutos.
Proto-Itecan® é um medicamento de uso restrito a estabelecimentos de saúde. O esquema posológico e o plano de tratamento deverão ser determinados exclusivamente pelo médico responsável de acordo com o tipo de neoplasia e a resposta ao tratamento. Para maiores informações sobre a posologia do medicamento, consulte o seu médico ou a bula específica para o profissional de saúde.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Como esse é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se você faltar a uma sessão programada de quimioterapia com esse medicamento, você deve procurar o seu médico para redefinição da programação de tratamento.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
As seguintes reações adversas foram observadas durante os estudos clínicos (estudos realizados para avaliar o medicamento) realizados com irinotecano, para as diversas indicações e posologias:

Estudos clínicos como agente único, 100 a 125 mg/m² em esquema de dose semanal.

Eventos Adversos Graus 1 a 4 NCI (National Cancer Institute - Instituto Nacional do Câncer) Relacionados ao Fármaco Observados em Mais de 10% dos Pacientes nos Estudos Clínicos:

Distúrbios Gastrintestinais	diarreia tardia (que ocorre depois de mais de 8 horas após administração do produto, náusea (enjoo), vômitos, diarreia precoce, dor/cólicas abdominais, anorexia (falta de apetite), estomatite (inflamação da mucosa da boca)
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático	leucopenia (redução de células de defesa no sangue), anemia, neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: neutrófilos)
Distúrbios Gerais e no Local da Administração	astenia (fraqueza), febre
Distúrbios Metabólico e Nutricional	perda de peso, desidratação
Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo	alopecia (perda de cabelo)
Distúrbios Vasculares	eventos tromboembólicos (formação de coágulos nos vasos sanguíneos) *

*Incluem *angina pectoris* (dor no peito por doença do coração), trombose arterial (trombo ou coágulo nas artérias), infarto cerebral (interrupção do fornecimento de sangue para alguma região do cérebro), acidente vascular cerebral (derrame), tromboflebite profunda (presença de coágulo com inflamação do vaso sanguíneo), embolia de extremidade inferior (trombo ou coágulo proveniente dos membros inferiores), parada cardíaca, infarto do miocárdio (interrupção do fornecimento de sangue para o coração), isquemia miocárdica (infarto), distúrbio vascular periférico (dos vasos sanguíneos dos membros), embolia pulmonar (presença de êmbolo – trombo, coágulo no pulmão), morte súbita, tromboflebite, trombose (presença de coágulo nos vasos sanguíneos), distúrbio vascular (do vaso).

Estudos clínicos como agente único, 300 a 350 mg/m² em esquema de dose a cada 3 semanas.

Estão listados nas Tabelas a seguir, em ordem decrescente de frequência, os eventos adversos Graus 3 ou 4 NCI relatados nos estudos clínicos do esquema posológico semanal ou a cada 3 semanas (N=620).

Eventos Adversos Grau 3 ou 4 NCI Relacionados ao Fármaco Observados em Mais de 10% dos Pacientes nos Estudos Clínicos:

Distúrbios Gastrintestinais	diarreia tardia, náusea, dor/cólicas abdominais
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático	leucopenia, neutropenia
Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo	alopecia

Eventos Adversos Grau 3 ou 4 NCI Relacionados ao Fármaco Observados em 1% a 10% dos Pacientes nos Estudos Clínicos:

Infecções e infestações	infecção
Distúrbios Gastrintestinais	vômitos, diarreia precoce, constipação (prisão de ventre), anorexia, mucosite (úlceras na mucosa dos órgãos do aparelho digestivo)
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático	anemia, trombocitopenia
Distúrbios Gerais e no Local da Administração	astenia, febre, dor
Distúrbios Metabólico e Nutricional	desidratação, hipovolemia (desidratação)
Distúrbios Hepatobiliares	bilirrubinemia (aumento das bilirrubinas no sangue)
Distúrbios Respiratório, Torácico e Mediastinal	dispneia (falta de ar)
Distúrbios Laboratoriais (investigativo)	aumento da creatinina

Eventos Adversos Grau 3 ou 4 NCI Relacionados ao Fármaco Observados em Menos de 1% dos Pacientes nos Estudos Clínicos:

Infecções e infestações	sepse (infecção generalizada)
Distúrbios Gastrintestinais	distúrbio retal, monilíase (infecção causada pelo fungo Cândida)
Distúrbios Gerais e no Local da Administração	calafrios, mal-estar, dor lombar
Distúrbios Metabólico e Nutricional	perda de peso, hipocalemia (diminuição de potássio no sangue), hipomagnesemia (diminuição de magnésio no sangue)
Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo	eritema - rash (vermelhidão), sinais cutâneos
Distúrbios do Sistema Nervoso	marcha anormal (alteração do andar), confusão, cefaleia (dor de cabeça)
Distúrbios Cardiovasculares	hipotensão (queda da pressão), síncope (desmaio), distúrbios cardiovasculares
Distúrbios Renal e Urinário	infecção do trato urinário
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e Mamas	dor nas mamas

Distúrbios Laboratoriais (investigativo)	aumento da fosfatase alcalina (enzima do fígado), aumento da gama-GT (enzima do fígado)

Os seguintes eventos adicionais relacionados ao medicamento foram relatados nos estudos clínicos com cloridrato de irinotecano, mas não preencheram os critérios acima definidos, como ocorrência > 10% de eventos relacionados ao medicamento (NCI Graus 1 - 4 ou de NCI Graus 3 ou 4): rinite, salivação aumentada, miose (pupila pequena), lacrimejamento, diaforese (suor excessivo), rubor facial (vermelhidão), bradicardia (diminuição dos batimentos cardíacos), tonturas, extravasamento (escape acidental de medicamento para fora do vaso sanguíneo), síndrome da lise tumoral (sintomas provocados pela destruição das células do câncer) e ulceração do cólon (formação de feridas no intestino grosso).

Experiência Pós-Comercialização

Distúrbios Cardíacos: foram observados casos de isquemia miocárdica (infarto) após terapia com cloridrato de irinotecano predominantemente em pacientes com doença cardíaca de base (prévia), outros fatores de risco conhecidos para doença cardíaca ou quimioterapia citotóxica prévia (que destrói as células do câncer).

Distúrbios Gastrintestinais: foram relatados casos infrequentes de obstrução intestinal (interrupção do trânsito intestinal), íleo paralítico (diminuição dos movimentos do intestino), megacólon (alargamento do intestino grosso) ou hemorragia (sangramento) gastrintestinal, e raros casos de colite (inflamação do intestino grosso, cólon), incluindo tifilite (inflamação do ceco, uma região do intestino grosso) e colite isquêmica (inflamação do intestino grosso devido à falta de irrigação sanguínea) ou ulcerativa (com formação de feridas). Em alguns casos, a colite foi complicada por ulceração (formação de feridas), sangramento, íleo (parada da eliminação de gases e fezes) ou infecção. Casos de íleo sem colite anterior também foram relatados. Casos raros de perfuração intestinal foram relatados.

Foram observados raros casos de pancreatite (inflamação no pâncreas) sintomática ou elevação assintomática das enzimas pancreáticas.

Hipovolemia: foram relatados casos raros de distúrbio renal e insuficiência renal aguda (diminuição aguda da função dos rins), geralmente em pacientes que contraíram infecções ou evoluíram com desidratação por toxicidade gastrintestinal grave (desidratação por diarreia).

Infecções e infestações: foram relatadas infecções bacterianas, fúngicas e virais.

Foram observados casos infrequentes de insuficiência renal (prejuízo na função dos rins), hipotensão (queda de pressão) ou distúrbios circulatórios em pacientes que apresentaram episódios de desidratação associadas à diarreia e/ou vômito, ou sepse (infecção generalizada).

Distúrbios do Sistema Imune: foram relatadas reações de hipersensibilidade (alergia), inclusive reações graves anafiláticas ou anafilactoides (reações alérgicas graves).

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo: efeitos precoces tais como contração muscular ou cãibra e parestesia (sensação de formigamento) foram relatados.

Distúrbios do Sistema Nervoso: distúrbios de fala, geralmente transitórios, têm sido reportados em pacientes tratados com cloridrato de irinotecano. Em alguns casos, o evento foi atribuído à síndrome colinérgica (por excesso de estimulação) observada durante ou logo após a infusão de cloridrato de irinotecano.

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais: doença pulmonar intersticial (comprometimento pulmonar) presente como infiltrados pulmonares são incomuns durante terapia com cloridrato de irinotecano. Efeitos precoces tais como dispneia (falta de ar) foram relatados. Soluços também foram relatados.

Investigações: foram relatados casos raros de hiponatremia (diminuição da quantidade de sódio no sangue) geralmente relacionada com diarreia e vômito. Foram muito raramente relatados aumentos dos níveis séricos das transaminases (por ex: TGO e TGP, enzimas hepáticas – que refletem a função do fígado) na ausência de metástase progressiva do fígado.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
Foram administradas doses únicas de até 750 mg/m² de cloridrato de irinotecano a pacientes com várias neoplasias. Os eventos adversos observados nesses pacientes foram semelhantes aos relatados com as doses e esquemas terapêuticos recomendados. Não se conhece um antídoto para a superdose do produto. Deve-se adotar medidas de suporte máximas para evitar a desidratação devido à diarreia e para tratar qualquer complicação infecciosa.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5562.0031

Produzido por:
Laboratórios IMA S.A.I.C
Buenos Aires – Argentina

Importado por:
Impomed Comercial Importadora e Exportadora Ltda.
Estrada Municipal Vereador Klaus Lennertz, 1400
Garuva – SC

Registrado por:
Antibióticos do Brasil Ltda
Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135
Cosmópolis – SP
CNPJ 05.439.635/0001-03

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 13/11/2025.

IB131125



Anexo B
Histórico de alteração da Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS	VP	Solução para diluição para infusão 20 mg/mL
12/03/2024	0304074/24-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Solução para diluição para infusão 20 mg/mL
30/06/2021	2533239/21-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO	VP	Solução para diluição para infusão 20 mg/mL
27/04/2021	1615264/21-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VP	Solução para diluição para infusão 20 mg/mL
25/11/2019	3249312/19-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Solução para diluição para infusão 20 mg/mL
02/10/2018	0953255/18-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Solução para diluição para infusão 20 mg/mL

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
22/03/2017	0460070/17-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Para que este medicamento é indicado?; Como este medicamento funciona?; O que devo saber antes de usar este medicamento?; Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Solução para diluição para infusão 20 mg/mL
26/07/2016	2118648/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	Solução para diluição para infusão 20 mg/mL
21/07/2016	2102522/16-3	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	NA	NA	NA	NA	Identificação do Medicamento.	VP	Solução para diluição para infusão 20 mg/mL
03/10/2014	0825236/14-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico em 04/07/2014. Itens alterados: O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Solução para diluição para infusão 20 mg/mL

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
08/11/2013	0939570/13-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico em 08/08/2013. Itens alterados: II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE: - Item 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - Item 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Solução para diluição para infusão 20 mg/mL
11/07/2013	0561299/13-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP	Solução para diluição para infusão 20 mg/mL