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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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 cuja moléstia tenha recorrido ou progredido 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. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer colorretal

Foram realizados estudos clínicos com a administração de irinotecano em combinação com 5-fluorouracila (5-FU) e leucovorin (LV) e como agente único. Quando utilizado como um componente do esquema combinado, o irinotecano foi utilizado com um esquema semanal de "bolus" de 5-FU/LV ou em um esquema a cada 2 semanas de infusão de 5-FU/LV. O esquema semanal e o esquema a cada 3 semanas foi utilizado com o irinotecano como agente único. Dois estudos fase III, randomizados, multinacionais, suportam o uso de cloridrato de irinotecano como tratamento de 1ª linha em pacientes com carcinoma metastático do cólon e reto. Em cada um dos estudos, a combinação de irinotecano e 5-FU/LV foi comparada a 5-FU/LV isolado.

O estudo 1 comparou a combinação de irinotecano com 5-FU/LV em "bolus" em esquema semanal, com um regime padrão de 5-FU/LV em "bolus", administrado por 5 dias a cada 4 semanas. O estudo 2 avaliou 2 diferentes esquemas de administração de 5-FU/LV infusional, com ou sem irinotecano. Em ambos os estudos, a combinação de irinotecano + 5-FU/LV resultou em significativa melhora das taxas de resposta objetivas, tempo para progressão do tumor e sobrevida, quando comparado ao braço que utilizou 5-FU/LV isoladamente. Foram incluídos 457 pacientes no estudo 1 e 385 no estudo 2. A taxa de resposta no grupo com cloridrato de irinotecano foi de 39 vs 21 no estudo 1 e 35 vs 22 no estudo 2. O tempo para progressão do tumor mediano no grupo com cloridrato de irinotecano foi de 7 meses vs 4,3 meses no estudo 1 e 6,7 meses vs 4,4 meses no estudo 2. A sobrevida global mediana no grupo com cloridrato de irinotecano foi de 14,8 meses vs 12,6 meses no estudo 1 e 17,4 meses vs 14,1 meses no estudo 2. Dados de 3 estudos abertos, com agente único, envolvendo 304 pacientes em 59 centros, suportam o uso de cloridrato de irinotecano no tratamento de pacientes com câncer metastático de cólon e reto que recorreram ou progrediram após tratamento com 5-FU/LV. Esses estudos foram desenhados para avaliar a taxa de resposta tumoral. Em todos os estudos, o cloridrato de irinotecano foi administrado em ciclos de 6 semanas, consistindo de 1 infusão semanal durante 90 minutos (com doses de 100 mg/m², 125 mg/m² e 150 mg/m² por infusão) por 4 semanas, seguidas de 2 semanas de descanso. Na análise ITT dos dados agrupados dos 3 estudos, 193 dos 304 pacientes iniciaram a terapia com a dose recomendada de 125 mg/m². Entre esses pacientes, a taxa de resposta global foi de 15% (2 respostas completas e 27 respostas parciais). A maioria das respostas foi observada nos primeiros 2 ciclos de tratamento e a duração mediana da resposta foi de 5,8 meses. A resposta não variou com relação ao sexo, idade (menores e maiores de 65 anos), presença de metástases únicas ou múltiplas, localização do tumor primário (cólon vs. reto) e irradiação prévia. Dois estudos multicêntricos e randomizados suportam o uso de irinotecano no esquema a cada 3 semanas em pacientes com câncer colorretal metastático que recorreu ou progrediu após tratamento com 5-FU/LV. No primeiro estudo, o tratamento de 2ª linha com irinotecano + Melhores Cuidados de Suporte (MCS) foi comparado com os MCS isoladamente. No segundo estudo, o tratamento de 2ª linha com irinotecano foi comparado com 5-FU/LV em infusão. Em ambos os estudos, os pacientes receberam o irinotecano em uma dose inicial de 350 mg/m² em infusão,

durante 90 minutos, uma vez a cada 3 semanas. Um total de 535 pacientes foram randomizados nos 2 estudos. Os estudos demonstram uma vantagem de sobrevida significativa para irinotecano quando comparado com os MCS (p=0,0001) e com a terapia com 5-FU/LV (p=0,035). No estudo 1, a sobrevida mediana para os pacientes tratados com irinotecano foi de 9,2 meses comparado a 6,5 meses para os pacientes que receberam os MCS. No estudo 2, a sobrevida mediana para os pacientes tratados com irinotecano foi de 10,8 meses comparado com 8,5 meses para os pacientes que receberam 5-FU/LV infusional. Além da sobrevida, a utilização de irinotecano foi positiva em outros aspectos como no tempo para aparecimento de dor, tempo para deterioração do PS, tempo para perda de peso > 5% e em alguns itens da avaliação de qualidade de vida.

Bajetta E. et al avaliaram a atividade e a tolerabilidade do irinotecano com oxaliplatina em pacientes com câncer colorretal resistente a 5-fluoracil (5-FU). A resistência a 5-FU foi definida como a progressão da doença durante ou dentro de 6 meses após a descontinuação da quimioterapia com 5-FU/leucovorin (LV) em primeira linha ou adjuvante. Dos 54 pacientes tratados, os 45 pacientes com doença mensurável foram avaliados na análise de eficácia, enquanto que todos os pacientes que receberam pelo menos um ciclo foram avaliados na análise de segurança. 22 pacientes (49%) responderam. Doença estável foi observada em 35% de todos os pacientes. A duração média da resposta foi de 6,5 meses (intervalo 3-10), a mediana do tempo até a progressão foi de 8 meses (intervalo 6-10), e a sobrevida global foi de 15 meses (10-26+).

Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP): o irinotecano, particularmente em regimes de combinação (por exemplo, cisplatina, cisplatina/vindesida, etoposídeo), mostrou eficácia antitumoral no câncer de pulmão de células não pequenas. Taxas de resposta de até 54% foram observadas em pacientes tratados com o regime irinotecano/cisplatina.

Dados em monoterapia: a utilização semanal de irinotecano (100 mg/m²) produziu taxas de resposta de aproximadamente 30% (apenas Respostas Parciais-RP) em pacientes previamente não tratados com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), com uma duração mediana de resposta de 15 semanas.

Dados em combinação: uma taxa de resposta de 52% (1 RC; 32 RP) foi obtida com a combinação de irinotecano e cisplatina no CPCNP avançado. Nesse estudo de fase II, 70 pacientes foram incluídos e a posologia utilizada do irinotecano foi de 60 mg/m² no d1, d8 e d15, a cada 4 semanas. A dose de cisplatina utilizada foi de 80 mg/m² no d1, a cada 21 dias. A duração mediana de resposta foi de 19 semanas e a sobrevida mediana foi de 44 semanas. O tempo para se alcançar a remissão foi, em média, de 28 dias.

Câncer de Pulmão de Células Pequenas (CPCP)

Dados em monoterapia: em estudos pequenos, o tratamento com irinotecano como agente único (100 mg/m² por semana) produziu uma alta taxa de respostas objetivas (33% a 47%) em pacientes com CPCP previamente tratados, recidivados ou refratários. Uma taxa de resposta de 50% foi observada nos pacientes previamente não tratados.

Dados em combinação: em um estudo fase III, o esquema de irinotecano+cisplatina foi comparado ao esquema etoposídeo+cisplatina no tratamento de pacientes com CPCP extensivo (n=154). O esquema contendo irinotecano resultou em uma maior sobrevida significativa (12,8 meses vs. 9,4 meses, p=0,002) e uma maior taxa de resposta tumoral global (84,4% vs. 67,5%, p=0,02). A sobrevida em 1 e 2 anos também foi significativamente maior no regime contendo o irinotecano (sobrevida 1 ano: 58,4% vs. 37,7%; sobrevida em 2 anos: 19,5% vs. 5,2%). O tamanho da amostragem proposto inicialmente nesse estudo era de 230 pacientes, mas o estudo foi interrompido precocemente, pois na análise interina já se demonstrou uma diferença significativa na sobrevida global.

Câncer de colo de útero: um estudo de fase II avaliou o uso de cloridrato de irinotecano + cisplatina no tratamento de 1ª linha do câncer de colo de útero avançado. Nesse estudo, foram avaliadas 29 mulheres. A dose de irinotecano utilizada foi de 60 mg/m² no d1, d8 e d15, a cada 4 semanas, enquanto a dose de cisplatina foi de 60 mg/m² no d1, a cada 4 semanas. A resposta global nesse estudo foi de 59% (7% de RC e 52% de RP), com sobrevida mediana de 27,7 meses.

Dados em monoterapia: entre 42 pacientes que receberam previamente radioterapia (88%) e quimioterapia (100%; cisplatina), a terapia de resgate com irinotecano resultou em 1 resposta completa e 8 respostas parciais (taxa de resposta geral de 21%). A resposta completa única persistiu durante 12 semanas antes de aparecer metástase novamente. Entre as respondedoras, a duração média de sobrevivência foi de 12,6 meses, em comparação com 5,1 meses em não respondedoras.

Câncer de ovário: o cloridrato de irinotecano foi avaliado no tratamento de 2ª linha do câncer recorrente de ovário em associação à cisplatina. Em um estudo fase II, 25 pacientes foram tratados com a associação de cloridrato de irinotecano: 50 ou 60 mg/m² no d1, d8 e d15, a cada 4 semanas e cisplatina: 50 ou 60 mg/m² no d1, a cada 4 semanas. A resposta global de tratamento foi de 40%, com 2 respostas completas e 8 respostas parciais. A sobrevida mediana alcançada nesse estudo foi de 12 meses.

Sugiyama et al avaliaram a eficácia do CPT-11 (irinotecano) no tratamento do carcinoma de ovário recorrente.

CDDP foi administrado no dia 1 e irinotecano foi administrado 3 vezes nos dias 1,8 e 15. O efeito antitumoral foi avaliado em 12 pacientes com carcinoma recorrente: resposta completa (RC) alcançada em 2 pacientes, resposta parcial (RP) em 3 pacientes, nenhuma mudança em 6 e progressão da doença em 1 paciente. A taxa de resposta foi de 41,7%. Um efeito antitumoral foi observado em 2 pacientes com carcinoma seroso e em 1 paciente com carcinoma mucoso, carcinoma de células claras e carcinoma endometrioide.

Dados em monoterapia: 31 pacientes com doença mensurável foram incluídos neste estudo. 25 destas pacientes foram tratadas com irinotecano a uma dose de 300 mg/m² por via intravenosa durante 90 minutos a cada 3 semanas; os 6 pacientes restantes foram tratadas com 250 mg/m² (idade maior do que 65 anos). A taxa de resposta global foi de 17,2%. 1 paciente (3%) teve uma resposta completa, 4 (14%) tiveram respostas parciais, 14 (48%) tiveram doença estável, e 10 tiveram (35%) progressão da doença. A mediana da Sobrevida livre de progressão foi de 2,8 meses (intervalo de 1,1 a 16 meses), duração mediana da resposta foi de 1,4 meses (intervalo de 0,7 a 10,1 meses); sobrevida média desde o diagnóstico primário foi de 24,3 meses (variação de 6,5 a 85,7 meses); e sobrevida mediana de início de irinotecano foi 10,1 meses (intervalo de 2,3 a 34 meses).

Câncer de estômago

Dados em monoterapia: em pacientes com câncer gástrico avançado previamente tratados ou virgens de tratamento, o uso de irinotecano como agente único na dose de 100 mg/m²/semana ou 150 mg/m² a cada 2 semanas, promoveu 23% de resposta parcial (33% em pacientes virgens de tratamento).

Dados em combinação: a utilização combinada de irinotecano e cisplatina produziu taxa de resposta global de 48% (1 RC; 20RP) em pacientes com câncer gástrico metastático (n=44). A dose de irinotecano utilizada foi de 70 mg/m², administrada no d1 e d15 a cada 4 semanas; a dose de cisplatina utilizada foi de 80 mg/m², administrada no d1 a cada 4 semanas. O tempo mediano para resposta foi de 40 dias e a duração mediana de resposta foi de 176 dias. A sobrevida mediana dos pacientes foi de 272 dias.

Câncer de mama recorrente ou inoperável

Dados em monoterapia: a terapia com irinotecano foi avaliada em pacientes com câncer de mama avançado ou recorrente em 15 institutos no Japão. Esquemas de tratamento: 100 mg/m^2 semanalmente (esquema A), 150 mg/m^2 a cada duas semanas (esquema B), e 200 mg/m^2 a intervalos de 3-4 semanas (regime C). Foram alcançadas 4 respostas parciais (RP), 12 casos sem alterações (1 resposta menor) e 9 casos de doença progressiva com uma taxa de resposta de 16% (4/25). 1 em 7 pacientes no regime A e 3 pacientes do total de 15 pacientes no regime C alcançaram RP com uma taxa de resposta de 14% e 20%, respectivamente. Em três das 4 pacientes com RP, o tratamento quimioterápico, radioterapia ou endocrinoterapia tinham falhado. Posteriormente, um estudo de fase II em 27 instituições avaliou o irinotecano no tratamento do câncer de mama avançado. 79 pacientes foram inscritas (75 foram elegíveis para o estudo e 65 foram avaliáveis para a eficácia). 1 resposta completa e 14 respostas parciais foram obtidas, e a taxa de resposta foi de 23%. A taxa de resposta das pacientes com terapia endócrina e quimioterapia prévia incluindo adriamicina ou outras drogas como antraciclina foi de 27% (11/41) e 26% (12/46), respectivamente. A taxa de resposta das pacientes com tumores negativos para receptores de estrógeno e pacientes na pré-menopausa foi de 32% (6/19) e 27% (4/15) respectivamente. Foram observadas respostas não apenas para as lesões de tecidos moles, tais como gânglios linfáticos (5/17), mas também para metástases à distância nos pulmões (8/28) e ossos (1/18).

Câncer de células escamosas da pele

Ishihara K et al avaliaram num estudo de fase II, pacientes com vários tipos de tumores malignos de pele em 6 instituições no Japão. Foram utilizados os seguintes esquemas de tratamento: uma dose semanal de 100 mg/m^2 (Braço A), uma dose quinzenal de 150 mg/m^2 (Braço B), 200 mg/m^2 a cada 3-4 semanas (Braço C) e 50 mg/m^2 uma ou duas vezes por semana (Braço D). Foi observado um efeito antitumoral contra carcinoma de células escamosas (CCE), Melanoma (MM), doença de Paget (DP) e doença de Bowen (DB). As taxas de resposta foram de 36,4% (4/11), 11,1% (1/9), 20,0% (1/5) e 100% (1/1), respectivamente. A taxa de resposta foi de 25,0% (3/12) no Braço A, 0% (0/1) no Braço B, 14,3% (2/14) no Braço C e 50% (2/4) no braço D.

Ikeda S et al avaliaram a atividade antitumoral do irinotecano (CPT-11) e segurança em pacientes com carcinoma epidermoide de pele (CEP) e Melanoma (MM) em 22 grupos de estudos multi-institucionais no Japão. Os pacientes receberam 100 mg/m^2 de irinotecano semanalmente. As características dos 41 pacientes elegíveis com CEC foram: mediana de idade de 67 anos (43-86), Homem/Mulher: 31/10, P.S 0-1/2-3:35/6, sem terapia prévia: 27. 13 pacientes, incluindo 2 respostas completas (RCs) responderam ao irinotecano. A resposta foi de 39,4% (13/33). 2 RCs foram confirmadas histologicamente. De 11 respostas parciais (RPs) 7 foram capazes de ressecar completamente o local do tumor após o tratamento. A atividade antitumoral foi observada não apenas no local primário, mas também em metástases à distância tais como pulmões e gânglios linfáticos.

Linfomas

Dados em monoterapia: um estudo fase II foi conduzido em pacientes com neoplasias hematológicas usando 4 regimes de administração de irinotecano que envolveu 13 institutos no Japão. A taxa de resposta global foi de 23% (7/30) para o linfoma não Hodgkin e 33% (1/3) para a doença de Hodgkin. Entre os que responderam, 6 casos eram linfomas (L). As taxas de resposta nos casos diagnosticados com L com os regimes B (40 mg/m^2 durante 5 dias a cada 3-4 semanas) e C (40 mg/m^2 durante 3 dias todas as semanas) foram de 31% (5/16) e 33% (3/9), respectivamente. Os outros regimes (Regime A, 200 mg/m^2 uma vez por dia a cada 3-4 semanas e regime D) não resultaram em qualquer resposta. Posteriormente, em outro estudo clínico fase II o irinotecano foi avaliado em relação à sua eficácia em linfoma e leucemia aguda. Entre os 79 pacientes com linfoma, 66 pacientes completaram o tratamento. Estes pacientes tinham todos sido submetidos à quimioterapia prévia. Entre os pacientes com linfoma não hodgkin, a taxa de resposta, incluindo 9 respostas completas (RC), foi de 42% (26/62, 95% CI: 30-54%). A taxa de resposta global no linfoma foi de 39% (26/66), e a taxa de resposta, mesmo entre os casos recorrentes foi de 42% (16/38).

Referências Bibliográficas:

1. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2000 Sep 28;343(13):905-14.
2. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2000 Mar 25;355(9209):1041-7.
3. Bajetta E et al. Efficacy of treatment with irinotecan and oxaliplatin combination in FU-resistant metastatic colorectal cancer patients. Oncology. 2004;66(2):132-7.
4. Jagasia MH, Langer CJ, Johnson DH, Yunus F, Rodgers JS, Schlabach LL, Cohen AG, Shyr Y, Carbone DP, Devore RF. Weekly irinotecan and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II study. Clin Cancer Res 2001 Jan;7(1):68-73.
5. J H Schiller, D Harrington, A Sandler, C Belani, C Langer, J Krook, D H Johnson, Eastern Cooperative Oncology Group, Boston, MA. A Randomized Phase III Trial of Four Chemotherapy Regimens in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.,19: 1a, 2000.
6. Lynch TJ Jr. Lung cancer highlights. Oncologist 2000;5(4):274-9.
7. K. Noda, Y. Nishiwaki, M. Kawahara, S. Negoro, T. Sugiura, A. Yokoyama, M. Fukuoka, K. Mori, K. Watanabe, T. Tamura, N. Saijo, K. Yoshimura. Randomized Phase III Study of Irinotecan (CPT-11) and Cisplatin Versus Etoposide and Cisplatin in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9511). Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.,19: 483a, 2000.
8. K. Noda, Y. Nishiwaki, M. Kawahara, S. Negoro, T. Sugiura, A. Yokoyama, M. Fukuoka, K. Mori, K.Watanabe, T. Tamura, N. Saijo, K. Yoshimura. Randomized Phase III Study of Irinotecan (CPT-11) and Cisplatin Versus Etoposide and Cisplatin in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9511). Cancer Abstracts and Summaries – 9th World Conference on Lung Cancer, 2000.
9. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, et al: Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 1997; 15:625-631.
10. Sugiyama T, Yakushiji M, Noda K, Ikeda M, Kudoh R, Yajima A, Tomoda Y, Terashima Y, Takeuchi S, Hiura M, Saji F, Takahashi T, Umesaki N, Sato S, Hatae M, Ohashi Y. Phase II study of irinotecan and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced or recurrent cervical cancer. Oncology 2000;58(1):31-7.
11. Bodurka DC, Levenback C, Wolf JK, et al: Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic epithelial ovarian cancer or peritoneal cancer. J Clin Oncol. 2003 Jan 15;21(2):291-7.

12. Sugiyama T. et al. Combination of irinotecan hydrochloride (CPT-11) and cisplatin as a new regimen for patients with advanced ovarian cancer. Acta Obst Gynaec Jpn Vol 48,No 9, pp 827-834, 1996.
13. Sugiyama T, Yakushiji M, Nishida T, Ushijima K, Okura N, Kigawa J, Terakawa N. Irinotecan (CPT-11) combined with cisplatin in patients with refractory or recurrent ovarian cancer. Cancer Lett 1998 Jun 19;128(2):211-8.
14. Ajani JA, Fairweather J, Pisters PW. et al. Phase II Study of CPT-11 Plus Cisplatin in Patients With Advanced Gastric and GE Junction Carcinomas. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.,18: 241a, 1999.
15. Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Seki S, Saito H, Sakata Y, Hyodo I. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. J Clin Oncol 1999 Jan;17(1):319-23.
16. Taguchi T, et al. An early phase II study of CPT-11 (irinotecan hydrochloride) in patients with advanced breast cancer. Jpn J Cancer Chemother 1994;21(1):83-90
17. Taguchi T, et al. A late phase II study of CPT-11 (irinotecan hydrochloride) in patients with advanced breast cancer. Jpn J Cancer Chemother 1994;21(7):1017-1024.
18. Ishihara K, Ikeda S, Ohura T, et al. An early phase II study of CPT-11 (irinotecan hydrochloride) in patients with skin malignancies. Skin cancer, V: 7 (3) p.382-388, 1992.
19. Ikeda S, Ishihara K, Ohura T, et al. A late phase II study of CPT-11 (irinotecan hydrochloride) in patients with squamous cell carcinoma and malignant melanoma. : Skin cancer, V: 8 (3) p.503-513, 1993.
20. Ohno R, et al. An early phase II study of CPT-11 (irinotecan hydrochloride) in patients with hematological malignancies. Jpn J Cancer Chemother 1994; 21(1):75 - 82.
21. Ota K, et al. Late phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in the treatment of malignant lymphoma and acute leukemia. Jpn J Cancer Chemother 1994; 21(7):1047-1055.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Classe terapêutica

O cloridrato de irinotecano é um agente antineoplásico da classe dos agentes inibidores da topoisomerase I, clinicamente investigado como CPT-11. O irinotecano é um derivado semissintético da camptotecina, um alcaloide extraído de vegetais como, por exemplo, a *Camptotheca acuminata* ou sintetizada quimicamente.

Mecanismo de ação

O irinotecano e seu metabólito ativo SN-38 se liga ao complexo DNA-topoisomerase I e impede a religação das fitas únicas. Pesquisas atuais sugerem que a citotoxicidade do irinotecano é devido ao dano na fita dupla de DNA produzido durante a síntese de DNA, quando as enzimas de replicação interagem com o complexo terciário formado pela topoisomerase I, DNA e pelo irinotecano ou SN-38.

O irinotecano é um precursor hidrossolúvel do metabólito lipofílico SN-38. O SN-38 é formado a partir do irinotecano, por clivagem da ligação carbamato entre a fração camptotecina e a cadeia lateral dipiperidina mediada pela carboxilesterase. Em linhagens de células tumorais de humanos e roedores, o SN-38 inibe a topoisomerase I com potência aproximadamente 1.000 vezes maior do que o irinotecano. Testes de citotoxicidade *in vitro* mostraram que a potência relativa do SN-38 varia de 2- a 2000- vezes a do irinotecano.
Entretanto, os valores da área sob a curva de concentração plasmática versus tempo (AUC) para SN-38 são de 2% a 8% do irinotecano. Noventa e cinco por cento do SN-38 se liga às proteínas plasmáticas comparado a aproximadamente 50% do irinotecano. A contribuição precisa do SN-38 para a atividade do irinotecano é desconhecida.

Ambos, irinotecano e o SN-38, ocorrem sob forma ativa de lactona e sob forma inativa como ânion hidroxiácido. Entre as duas formas há um equilíbrio pH-dependente, de tal maneira que um pH ácido promove a formação da lactona, enquanto que um pH mais básico resulta na forma aniônica do hidroxiácido.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção e Distribuição

Após a infusão intravenosa do produto em humanos, as concentrações plasmáticas do irinotecano decaem de forma multiexponencial, com uma meia-vida média de eliminação de cerca de 6 horas; sendo que a meia-vida média de eliminação do SN-38 é de cerca de 10 horas. A meia-vida da lactona, forma ativa do irinotecano e a do SN-38, é similar àquela observada no irinotecano total e no SN-38, conforme a lactona e a forma hidroxiácido estão em equilíbrio.

Sobre a variação da dose recomendada de 50 a 350 mg/m², a AUC de irinotecano aumenta linearmente com a dose. Proporcionalmente, a AUC do SN-38 aumenta menos do que a do irinotecano com a dose. As concentrações máximas do metabólito ativo SN-38 são atingidas, geralmente, dentro de 1 hora após o término de uma infusão de 90 minutos do irinotecano.

O irinotecano apresenta ligação moderada às proteínas plasmáticas (de 30 a 68%). O SN-38 é altamente ligado às proteínas plasmáticas em humanos (aproximadamente 95%). A principal proteína plasmática de ligação de ambos é a albumina.

Metabolismo e Excreção

O irinotecano (CPT-11) está sujeito à conversão metabólica extensa por vários sistemas enzimáticos, incluindo esterases, para formar o metabólito ativo SN38, e a UGT1A1 faz a mediação da glucuronidação do SN-38 para formar o metabólito inativo glucuronida SN-38G. O irinotecano (CPT-11) pode sofrer também metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4 a diversos produtos de oxidação farmacologicamente inativos, um dos quais pode ser hidrolisado por carboxilesterase para liberar o SN-38. A atividade UGT1A1 é reduzida em indivíduos com polimorfismo genético que leva à redução da atividade enzimática tal como o polimorfismo

UGT1A1*28 (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). O SN-38 glicuronídeo teve 1/50 a 1/100 a atividade do SN-38 em estudos de citotoxicidade utilizando duas linhas de células *in vitro*.

A eliminação do irinotecano ainda não foi completamente elucidada em humanos. A excreção urinária do irinotecano é 11% a 20%; SN-38 < 1% e SN-38-glicuronídeo, 3%. A excreção urinária e biliar acumulada de irinotecano e de seus metabólitos (SN-38 e SN-38-glicuronídeo), por um período de 48 horas após a administração de irinotecano, em dois pacientes, variou de aproximadamente 25% (100 mg/m²) a 50% (300 mg/m²).

Populações Especiais

Pacientes Idosos
A farmacocinética do irinotecano administrado em esquema posológico semanal foi avaliada em um estudo prospectivo com 183 pacientes para avaliar o efeito da idade em relação à toxicidade do irinotecano. Os resultados dos estudos indicaram que não há diferença na farmacocinética do irinotecano, SN-38 e SN-38 glicuronídeo em pacientes < 65 anos quando comparados com pacientes ≥ 65 anos. Em um estudo não prospectivo com 162 pacientes para avaliar o efeito da idade, foram observadas diferenças menores (menos de 18%), mas estatisticamente significativas, nos parâmetros farmacocinéticos dose-normalizada do irinotecano em pacientes < 65 anos quando comparado com pacientes ≥ 65 anos. Embora a AUC0-24 dose-normalizada para o SN-38 em pacientes ≥ 65 anos foi 11% maior do que em pacientes < 65 anos, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Pacientes Pediátricos (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)
A farmacocinética de irinotecano e seus principais metabólitos na população pediátrica foi investigada em estudos clínicos conduzidos nos EUA e na Europa. Geralmente, resultados e conclusões gerais considerando a farmacocinética do irinotecano foram comparáveis nos estudos americanos e europeus. Qualquer diferença nos resultados entre esses estudos são, provavelmente atribuíveis às diferenças nas doses investigadas (20 a 200 mg/m² e 200 a 720 mg/m² nos estudos americanos e europeus, respectivamente) e na variabilidade dos valores interpacientes determinada para os parâmetros farmacocinéticos do irinotecano e do SN-38.

Estudos americanos
Parâmetros farmacocinéticos do irinotecano e do SN-38 foram determinados em 2 estudos pediátricos em tumores sólidos com doses de 50 mg/m² (infusão de 60 minutos, n=48) e 125 mg/m² (infusão de 90 minutos, n=6). O *clearance* do irinotecano foi 17,3 ± 6,7 L/h/m² (média ± desvio padrão) para a dose de 50 mg/m² e 16,2 ± 4,6 L/h/m² para a dose de 125 mg/m², que é um pouco maior que em adultos. Em crianças, que receberam o irinotecano 1 vez/dia por 5 dias a cada 3 semanas ou 1 vez/dia por 5 dias por 2 semanas a cada 3 semanas, observou-se acumulação mínima de irinotecano e SN-38. O resultado em que os valores de AUC de SN-38 dose-normalizada foi comparável entre adultos e crianças foi inconsistente com o aumento do *clearance* de irinotecano observado na população pediátrica e provavelmente foi reflexo da variabilidade interpacientes (% dos valores de CV para AUC de SN-38 foi de 84 a 120%). De fato, a exposição de SN-38 em pacientes pediátricos foi aproximadamente 30% menor que em adultos quando uma comparação foi feita sem considerar a variabilidade dos dados.

Estudos europeus
A farmacocinética do irinotecano e seus principais metabólitos foi investigada em pacientes pediátricos com tumores sólidos em estudo fase I nas doses de 200 a 720 mg/m² (infusão de 2 horas, n=77). A exposição sistêmica do irinotecano, SN-38, APC (7-etil-10-[4-N-(5-ácido aminopentoico)-1-piperidino]-carboniloxicamptotecina) e NPC [7-etil-10-(4-amino-1-piperidino)-carboniloxicamptotecina] foi dose-proporcional. Parâmetros farmacocinéticos do irinotecano e seus metabólitos demonstraram variabilidade interpacientes com valores (média ± desvio padrão) para *clearance* plasmático do irinotecano de 18 ± 8L/h/m² e volume de distribuição no estado de equilíbrio de 104 ± 84 L/m². O *clearance* de irinotecano foi 26% menor em adolescentes que em crianças e exposições de SN-38 dose-normalizada e SN-38G foram 52% e 105% maiores em adolescentes que em crianças, respectivamente. O *clearance* de irinotecano foi maior e valores doses-normalizadas para exposições de SN-38, SN-38G e APC foram menores na população pediátrica que na de adultos.
Uma análise farmacocinética de irinotecano na população foi realizada em 83 crianças e adolescentes com rabdomiossarcoma refratária ou reincidente, tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP) incluindo meduloblastoma ou neuroblastoma recebendo 600 mg/m² de irinotecano em infusões de 1 hora 1 vez a cada 3 semanas como parte de um estudo fase II. Valores médios para *clearance* e AUC de irinotecano demonstraram uma grande variabilidade inter e intraindividual e foram similares àqueles determinados na mesma dose no estudo pediátrico europeu de fase I.

Sexo
A farmacocinética do irinotecano não parece ser influenciada pelo sexo.

Raça
A influência da raça na farmacocinética do irinotecano não foi avaliada.

Insuficiência hepática
O *clearance* do irinotecano é diminuído em pacientes com disfunção hepática enquanto a exposição relativa ao metabólito ativo SN-38 é aumentado. A magnitude destes efeitos é proporcional ao grau de comprometimento do fígado, avaliado pelas elevações na concentração sérica de bilirrubina total e transaminases (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Insuficiência renal
Não foi avaliada a influência da insuficiência renal sobre a farmacocinética do irinotecano (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Dados de segurança pré-clínicos
Toxicologia
A toxicidade aguda intravenosa de irinotecano em animais é mostrada a seguir. Após doses intravenosas únicas de aproximadamente 111 mg/kg em camundongos e 73 mg/kg em ratos (aproximadamente 2,6 e 3,4 vezes a dose recomendada para humanos de 125 mg/m², respectivamente) os animais evoluíram para o óbito. As

mortes foram precedidas de cianose, tremores, angústia respiratória e convulsões. Estudos de toxicidade subaguda mostraram que irinotecano afeta tecidos com rápida proliferação celular (medula óssea, epitélio intestinal, timo, baço, nodos linfáticos e testículos).

Espécie	**DL_{50} (mg/kg)**
Camundongo	132-134
Ratos	84-85
Cães	40-80

Carcinogenicidade e Mutagenicidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade em longo prazo com irinotecano. Entretanto, foram realizados bioensaios com ratos recebendo por via IV doses de 2 mg/kg ou 25 mg/kg, 1 vez por semana, durante 13 semanas, com um período posterior de observação de 91 semanas (em estudos separados, a dose de 25 mg/kg produziu uma $C_{máx}$ e uma AUC para o irinotecano cerca de 7,0 vezes e 1,3 vezes os valores respectivos em pacientes que receberam 125 mg/m²). Nessas condições, houve um aumento linear significativo na incidência de sarcoma e pólipos do estroma uterino.

O irinotecano e o SN-38 foram mutagênicos na análise de Ames *in vitro*. No entanto, em testes *in vitro* em células ovarianas de hamster chinês, o irinotecano produziu um aumento significativo na incidência de aberrações cromossômicas de maneira dose-dependente. Adicionalmente, em testes *in vivo* em camundongo, uma dose única intraperitoneal de irinotecano variando entre 2,5 a 200 mg/kg, causou um aumento significativo e dose-dependente nos micronúcleos policromáticos eritrocíticos e uma diminuição na taxa de reticulocítico/eritrocítico nas células da medula óssea.

Reprodução

Não foram observados efeitos adversos significativos sobre a fertilidade e desempenho reprodutivo geral após a administração de irinotecano, por via intravenosa, em doses de até 6 mg/kg/dia em ratos. Entretanto, após doses diárias múltiplas de irinotecano observou-se atrofia dos órgãos reprodutores dos machos, tanto em roedores na dose de 20 mg/kg (que, em estudos separados, produziu uma $C_{máx}$ e uma área sob a curva para o irinotecano cerca de 5 vezes e 1 vez, respectivamente, os valores correspondentes em pacientes que receberam 125 mg/m² semanalmente) quanto em cães na dose de 0,4 mg/kg (que, em estudos separados, produziu uma $C_{máx}$ e uma área sob a curva para o irinotecano cerca de metade e uma vez e meia, respectivamente, os valores correspondentes em pacientes que receberam 125 mg/m² semanalmente).

Radioatividade relacionada ao ^{14}C-irinotecano atravessa a placenta de ratas após administração intravenosa de 10 mg/kg (que, em estudos separados produziu uma $C_{máx}$ e AUC do irinotecano cerca de 3 e 0,5 vezes, respectivamente, aos valores correspondentes em pacientes recebendo 125 mg/m²). O irinotecano foi teratogênico em ratos com doses maiores que 1,2 mg/kg/dia (que, em estudos separados produziu $C_{máx}$ e AUC cerca de 2/3 e 1/40, respectivamente, dos valores correspondentes em pacientes recebendo 125 mg/m²) e em coelhos a 6 mg/kg/dia (cerca de 1,5 da dose humana recomendada semanalmente na base mg/m²). Efeitos teratogênicos incluem uma variedade de anormalidades externas, viscerais e esqueléticas. O irinotecano administrado a ratas durante o período após organogênese até desmame em doses de 6 mg/kg/dia causou diminuição da habilidade de aprendizado e diminuiu o ganho de peso corporal das ratas da ninhada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Proto-Itecan® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Administração: o cloridrato de irinotecano deve ser administrado obrigatoriamente sob a supervisão de um médico com experiência no uso de agentes quimioterápicos para neoplasia. O controle apropriado de complicações somente é possível quando estiverem disponíveis os recursos adequados para diagnóstico e tratamento.

O uso de cloridrato de irinotecano 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).

• em raros casos, onde os pacientes apresentam recomendações relacionadas ao controle de eventos adversos (necessidade de tratamento antidiarreico imediato e prolongado combinado a alto consumo de fluidos no início da diarreia tardia). Recomenda-se estrita supervisão hospitalar a tais pacientes.

Sintomas colinérgicos: os pacientes podem apresentar sintomas colinérgicos como rinite, salivação aumentada, miose, lacrimejamento, diaforese, rubor (vasodilatação), bradicardia e aumento do peristaltismo 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 cloridrato de irinotecano). Esses sintomas podem ser observados durante, ou logo após, a infusão de cloridrato de irinotecano. Possivelmente eles se relacionam à atividade anticolinesterásica do fármaco inalterado e são mais frequentes em administração de doses mais altas. Em pacientes com sintomas colinérgicos a administração terapêutica, ou profilática, de atropina 0,25 a 1 mg por via intravenosa ou subcutânea deve ser considerada (a não ser que contraindicada clinicamente).

Extravasamento: embora cloridrato de irinotecano não seja, sabidamente, vesicante, deve-se tomar cuidado para evitar extravasamento e observar o local da infusão quanto a sinais inflamatórios. Caso ocorra extravasamento, recomenda-se infusão para "lavar" o local de acesso (flushing) e aplicação de gelo.

Hepático: em estudos clínicos foram observadas, em menos de 10% dos pacientes, anormalidades das enzimas hepáticas de Graus 3 ou 4 de acordo com os Critérios Comuns de Toxicidade do National Cancer Institute (NCI). Esses eventos ocorrem tipicamente em pacientes com metástases hepáticas conhecidas e não estão claramente relacionados ao cloridrato de irinotecano.

Hematológico: o cloridrato de irinotecano frequentemente causa neutropenia, leucopenia e anemia, inclusive graves, devendo ser evitado em pacientes com insuficiência aguda grave da medula óssea. A trombocitopenia grave é incomum. Nos estudos clínicos, a frequência de neutropenia Graus 3 e 4 NCI foi

significativamente maior em pacientes que haviam recebido previamente irradiação pélvica/abdominal do que naqueles que não haviam recebido tal irradiação. Pacientes com níveis séricos basais de bilirrubina total de 1 mg/dL ou mais, também tiveram uma probabilidade significativamente maior de ter neutropenia Grau 3 ou 4 na primeira dose do que aqueles cujos níveis de bilirrubina eram menores do que 1 mg/dL. Não houve diferenças significativas na frequência de neutropenia Grau 3 ou 4 por idade ou sexo (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Neutropenia febril (neutropenia Grau 4 NCI e febre Grau ≥ 2) ocorreu em menos de 10% dos pacientes nos estudos clínicos. Mortes devido à sepse após neutropenia grave foram relatadas em pacientes tratados com cloridrato de irinotecano. Complicações neutropênicas devem ser tratadas prontamente com suporte antibiótico. A terapia com cloridrato de irinotecano deve ser temporariamente descontinuada caso ocorra neutropenia febril ou se a contagem absoluta de neutrófilos cair abaixo de 1000/mm³. A dose do produto deve ser reduzida no caso de ocorrência de neutropenia não febril clinicamente significativa (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Pacientes com atividade UGT1A1 reduzida: a conversão metabólica de irinotecano ao metabólito ativo SN-38 é mediada pela enzima carboxilesterase e ocorre primariamente no fígado. Subsequentemente o SN-38 sofre conjugação para formar o metabólito inativo glucuronida SN-38G. Esta reação de glucuronidação é mediada primariamente pela transferase glucuronosil-difosfato uridina 1A1 (UGT1A1), que é codificada pelo gene UGT1A1 (vide item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas**).

Este gene é altamente polimórfico, resultando em capacidades metabólicas variáveis entre indivíduos. Uma variação específica do gene UGT1A1 inclui um polimorfismo na região promotora conhecida como alelo variante UGT1A1 28. Esta variação e outras deficiências congênitas na expressão UGT1A1 (tais como Crigler-Najjar e síndrome de Gilbert) estão associadas com a redução da atividade enzimática e exposição sistêmica elevada ao SN-38. Altas concentrações plasmáticas de SN-38 são observadas em indivíduos homozigóticos para o alelo UGT1A1*28 (também referente ao genótipo UGT1A1 7/7) versus pacientes que possuam um ou dois alelos tipo selvagem.

Outro polimorfismo específico do gene UGT1A1 (que reduz a atividade dessa enzima) é uma mutação missense conhecida como variante UGT1A1*6.

Pacientes com variantes UGT1A1*28 ou *6 (especialmente se homozigóticos) apresentam risco aumentado de apresentar eventos adversos, como neutropenia e diarreia. Deve ser considerada uma dose inicial reduzida de irinotecano para pacientes homozigóticos (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). 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 combinadas em chineses e japoneses, uma vez que essas são as populações em que essas variantes são mais prevalentes.

Os pacientes devem ser sempre monitorados quanto à toxicidade hematológica. Para maiores detalhes quanto ao início do novo ciclo e eventuais ajustes de doses, verificar na **Tabela 3**. Ajustes Posológicos Recomendados para Esquema com Agente Único (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).
Os parâmetros hematológicos mínimos aceitáveis para início de tratamento estão descritos nesta tabela.

Reações de hipersensibilidade: foram relatadas reações de hipersensibilidade, inclusive reações anafilática/anafilactoide graves.

Efeitos imunossupressores/Aumento da suscetibilidade a infecções: a administração de vacinas com microrganismos vivos ou atenuados em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos, incluindo cloridrato de irinotecano, pode resultar em infecções graves ou fatais. A vacinação com vacinas contendo microrganismos vivos deve ser evitada em pacientes recebendo cloridrato de irinotecano. 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 ou sepse, constituindo um risco de morte potencial. Nos estudos clínicos que testaram o esquema posológico a cada 3 semanas, a diarreia tardia foi iniciada, em média, após 5 dias da infusão de cloridrato de irinotecano; já nos estudos que avaliaram a posologia semanal, este intervalo médio era 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 Grau 3 ou 4, o tempo médio de duração de todo o episódio de diarreia foi de 7 dias. Resultados de um estudo prospectivo 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 do cólon, algumas vezes com sangramento, foi observada em associação à diarreia induzida pelo irinotecano.

A diarreia tardia deve ser tratada com loperamida imediatamente após observar-se o primeiro episódio de fezes amolecidas, ou malformadas, ou ainda, na ocorrência de evacuações em frequência maior do que a esperada pelo paciente. O regime de dose recomendado para a loperamida é de 4 mg à primeira ocorrência de diarreia tardia, seguidos de 2 mg a cada 2 horas até que o paciente não apresente diarreia por, pelo menos, 12 horas. Durante a noite, o paciente pode utilizar 4 mg de loperamida a cada 4 horas. O uso de loperamida nestas doses não é recomendado por mais de 48 horas consecutivas (risco de íleo paralítico) e nem por menos de 12 horas. A pré-medicação com loperamida não é recomendada. Pacientes com diarreia devem ser cuidadosamente monitorados e em caso de desidratação, devem ser realizadas reposições hídrica e eletrolítica.

Se os pacientes apresentarem íleo paralítico, febre ou neutropenia 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 do paciente retornar ao padrão pré-tratamento por, pelo menos, 24 horas sem a necessidade de medicação antidiarreica. Se ocorrer diarreia tardia Grau 2, 3 ou 4 (NCI), a administração de cloridrato de irinotecano deve ser descontinuada e retomada em dose reduzida assim que o paciente se recuperar (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Doença inflamatória crônica e/ou obstrução intestinal: em caso de obstrução intestinal os pacientes não devem ser tratados com cloridrato de irinotecano.

Náuseas e vômitos: cloridrato de irinotecano é emetogênico, como os quadros de náuseas e vômitos podem ser intensos ocorrendo geralmente, durante ou logo após a infusão do irinotecano, recomenda-se que os pacientes recebam antieméticos pelo menos 30 minutos antes da infusão de cloridrato de irinotecano. 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 em pacientes com desidratação.

Renal: elevação dos níveis séricos de creatinina ou ureia foram observados. Ocorreram casos de insuficiência renal aguda. Esses eventos foram atribuídos a complicações infecciosas ou à desidratação, relacionada à náusea, vômitos ou diarreia. Há raros relatos de disfunção renal decorrente de síndrome de lise tumoral.

Respiratório: observou-se dispneia de Grau 3 ou 4 NCI, mas é desconhecido o quanto patologias preexistentes e/ou envolvimento pulmonar maligno contribuem para o sintoma. Em estudos iniciais no Japão, pequena porcentagem dos pacientes evoluiu com uma síndrome pulmonar, com potencial risco de morte, que se apresenta através de dispneia, febre e de um padrão reticulonodular na radiografia de tórax. Porém, o quanto o cloridrato de irinotecano contribuiu para estes eventos é desconhecido pois os pacientes também apresentavam tumores pulmonares e, alguns, moléstia pulmonar não maligna preexistente.
Doença pulmonar intersticial, manifestada através de infiltrado pulmonar, é incomum durante terapia com irinotecano mas quando presente pode ser fatal.
São fatores de risco para o desenvolvimento desta complicação: doenças pulmonares preexistentes, uso de fármacos pneumotóxicos, terapia de radiação e uso de fatores de estimulação de colônias. Na presença de um ou mais destes fatores o paciente deve ser cuidadosamente monitorado quanto a sintomas respiratórios antes e durante a terapia com cloridrato de irinotecano.

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

Proto-Itecan® é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente o médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso durante a Lactação
Os dados disponíveis são limitados a apenas um paciente. O irinotecano e seu metabólito ativo SN-38 foram medidos no leite de um paciente em 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 irinotecano. Cinco minutos após a administração IV de irinotecano marcado em ratas, detectou-se radioatividade no leite, com concentrações plasmáticas até 65 vezes maiores do que as obtidas no plasma 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 de 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 cloridrato de irinotecano, e aconselhados a não dirigir ou operar máquinas se estes sintomas ocorrerem (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Populações especiais

Pediátrico: a eficácia do cloridrato de irinotecano em pacientes pediátricos não foi estabelecida (vide item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas**). Em 2 estudos abertos, de braço único, cento e setenta crianças com tumores sólidos refratários receberam 50 mg/m² de irinotecano por 5 dias consecutivos, a cada 3 semanas. Destes, 54 pacientes (31,8%) evoluíram com neutropenia de Grau 3-4, 15 (8,8%) com neutropenia febril, 35 (20,6%) com diarreia Grau 3-4. Estes resultados são comparáveis aos obtidos em adultos.

Em outro estudo 21 crianças com rabdomiosarcoma não tratado previamente, receberam 20 mg/m² de irinotecano por 5 dias consecutivos nas semanas 0, 1, 3 e 4; e subsequentemente terapia multimodal. O aumento da fase de agente único do irinotecano foi interrompido devido à alta taxa de doença progressiva (28,6%) e de mortes precoces (14%). O perfil de eventos adversos foi diferente do observado em adultos. O evento adverso de Grau 3-4, mais significativo foi a desidratação observada em 6 pacientes (28,6%); associado a hipocalemia grave, em 5 pacientes (23,8%) e a hiponatremia, em 3 pacientes (14,3%). Além disto, infecções de Grau 3-4 foram relatadas em 5 pacientes (23,8%) (durante todos os cursos de terapia e independente da relação causal).

Idosos: recomendações específicas sobre a dosagem para essa população dependem do esquema utilizado (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Insuficiência hepática: em pacientes com hiperbilirrubinemia, o *clearance* do irinotecano é diminuído (vide **item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas**) e, portanto, o risco de hematotoxicidade é aumentado. O uso de irinotecano em pacientes com concentração de bilirrubina sérica total acima de 3 vezes o limite superior estabelecido pelo laboratório, administrado como agente único em uma a cada 3 semanas previstas ainda não foi estabelecida (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). A função hepática 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 após a administração de irinotecano. Estes casos exigem cautela no tratamento de pacientes com extensa radiação prévia. Dependendo do esquema preconizado, doses específicas podem ser necessárias (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

***Performance status* (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group):** pacientes com graus piores de *performance status* 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 (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Pacientes com *performance status* de 3 ou 4 não devem receber cloridrato de irinotecano. Em estudos clínicos que compararam pacientes recebendo irinotecano/5-fluoruracila/folinato de cálcio ou 5-fluoruracila/folinato de cálcio, foram observadas taxas maiores de hospitalização, neutropenia febril, tromboembolismo, 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 irinotecano é administrado. Uma dose inicial mais baixa deve ser considerada nesses pacientes (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores do CYP3A4 e/ou UGT1A1

O irinotecano e o metabólito ativo SN-38 são metabolizados por meio da isoenzima do citocromo humano P450 3A4 (CYP3A4) e pela uridina glucuronosil-difosfato transferase 1A1 (UGT1A1) (vide item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas**). A coadministração de irinotecano com inibidores do CYP3A4 e/ou UGT1A1 pode resultar em maior exposição sistêmica ao irinotecano e ao metabólito ativo SN-38. Médicos devem levar isso em consideração ao administrarem cloridrato de irinotecano com estes medicamentos.

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

- **sulfato de atazanavir:** a coadministração do sulfato de atazanavir, um inibidor do CYP3A4 e do UGT1A1, tem o potencial de aumentar a exposição sistêmica ao SN-38, o metabólito ativo do irinotecano. Médicos devem levar isso em consideração ao coadministrarem estes medicamentos.

Indutores do CYP3A4

- **anticonvulsivantes:** a coadministração de anticonvulsivantes indutores enzimáticos do CYP3A (ex.,carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína) resultam em redução da 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 cloridrato de irinotecano em pacientes que requerem tratamento com antinconvulsivantes.

- **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 irinotecano, e não deve ser administrada durante a terapia com cloridrato de irinotecano .

Outras interações

- **bloqueadores neuromusculares:** a interação entre cloridrato de irinotecano e bloqueadores neuromusculares não pode ser descartada, uma vez que o irinotecano tem atividade anticolinesterase. Fármacos com esta atividade podem prolongar o efeito neuromuscular do suxametônio e o bloqueio neuromuscular de fármacos não despolarizantes podem ser antagonizados.

- **agentes antineoplásicos:** eventos adversos de cloridrato de irinotecano, como a mielossupressão e a diarreia, podem ser exacerbados pela associação com outros agentes antineoplásicos que causem eventos adversos semelhantes.

- **dexametasona:** foi relatada linfocitopenia em pacientes em tratamento com cloridrato de irinotecano, sendo possível que a administração de dexametasona como profilaxia antiemética possa aumentar a probabilidade de ocorrência de linfocitopenia. Contudo, não foram observadas infecções oportunistas graves e nenhuma complicação foi especificamente atribuída à linfocitopenia.

Foi também relatada hiperglicemia em pacientes com 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 antiemética, possa ter contribuído para o surgimento de hiperglicemia em alguns pacientes.

- **laxantes:** é esperado que laxantes 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 por cloridrato de irinotecano. O médico pode considerar a suspensão do diurético durante o tratamento com o irinotecano e durante períodos ativos de vômitos e diarreia.

- **bevacizumabe:** resultados de um estudo específico de interação medicamentosa não demonstraram qualquer efeito significativo do bevacizumabe na farmacocinética de irinotecano e seu metabólito ativo SN-38.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Proto-Itecan® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 a 30ºC) antes da diluição. Proteger da luz.
Pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

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.
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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Precauções no Preparo e Administração
Assim como ocorre com outros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, deve-se ter cuidado no manuseio e preparo de soluções para infusão contendo **Proto-Itecan®**. Recomenda-se a utilização de luvas.
O frasco-ampola de **Proto-Itecan®** é acondicionado em berço de plástico, para protegê-lo contra quebras e vazamentos acidentais. O frasco-ampola deve ser inspecionado quanto a danos e sinais visíveis de vazamentos antes da retirada do berço. Se estiver danificado, incinere a embalagem sem abri-la.
Caso a solução de **Proto-Itecan®** entre em contato com a pele, lave-a imediatamente e cuidadosamente com água e sabão. Caso o produto entre em contato com membranas mucosas, enxágue cuidadosamente com água.
Medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração sempre que a solução e o recipiente permitirem, antes da administração. Inspecione o conteúdo do recipiente verificando a existência de partículas e repita a inspeção no momento da transferência da solução do frasco-ampola para a seringa.

Preparo e Estabilidade da Solução para Infusão
O produto deve ser diluído, de preferência, em solução de glicose 5% ou solução de cloreto de sódio a 0,9%, para atingir uma concentração final de 0,12 a 2,8 mg/mL.

A solução é física e quimicamente estável por até 24 horas em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) e em luz ambiente fluorescente. As soluções diluídas em solução de glicose a 5%, armazenadas em geladeira (de 2°C a 8°C) e protegidas de luz, permanecem física e quimicamente estáveis por 48 horas. Não se recomenda a refrigeração de soluções diluídas com cloreto de sódio a 0,9%, devido à baixa e esporádica incidência de material particulado visível. Não se deve adicionar outros fármacos à solução de infusão.

Posologia
Todas as doses de **Proto-Itecan®** devem ser administradas em infusão intravenosa ao longo de 30 a 90 minutos.

Tratamento da neoplasia colorretal
Esquemas posológicos como agente único
Esquemas posológicos como agente único foram extensivamente estudados na neoplasia colorretal metastática. Estes regimes podem ser usados no tratamento de pacientes com outras indicações de câncer (vide item **1. INDICAÇÕES**).

Dose Inicial
Esquema Posológico Semanal: a dose inicial recomendada de **Proto-Itecan®** como agente único é de 125 mg/m². Uma dose inicial menor pode ser considerada (por ex., 100 mg/m²) para pacientes com uma das seguintes condições: radioterapia extensa anterior, *performance status* de 2, níveis aumentados de bilirrubina ou neoplasia gástrica.

O tratamento deve ser realizado em ciclos repetidos de 6 semanas, compreendendo infusão semanal por 4 semanas, seguido de 2 semanas de descanso. Recomenda-se que as doses posteriores sejam ajustadas a um valor máximo de 150 mg/m² ou mínimo de 50 mg/m², com incrementos de 25 mg/m² a 50 mg/m², dependendo da tolerância individual ao tratamento de cada paciente (vide **Tabela 3**).

Esquema Posológico de 1 Vez a Cada 2 Semanas: a dose inicial usual recomendada de **Proto-Itecan®** é de 250 mg/m² a cada 2 semanas, por infusão intravenosa. Uma dose inicial menor pode ser considerada (por ex., 200 mg/m²) para pacientes com qualquer uma das seguintes condições: idade de 65 anos ou mais, radioterapia extensa anterior, *performance status* de 2, níveis aumentados de bilirrubina ou neoplasia gástrica.

Esquema Posológico de 1 Vez a Cada 3 Semanas: a dose inicial usual recomendada de **Proto-Itecan®** para o esquema posológico de 1 dose a cada 3 semanas é de 350 mg/m² por infusão intravenosa. Uma dose inicial menor pode ser considerada (por ex., 300 mg/m²) para pacientes com qualquer uma das seguintes condições: idade de 65 anos ou mais, que receberam radioterapia extensa anterior, *performance status* de 2, níveis aumentados de bilirrubina ou neoplasia gástrica.

Doses subsequentes devem ser ajustadas para 200 mg/m², com incrementos de 50 mg/m², dependendo da tolerância individual do paciente ao tratamento (vide **Tabela 3**).

Desde que o paciente não desenvolva um efeito tóxico intolerável, o tratamento com ciclos terapêuticos adicionais de **Proto-Itecan®** pode ser continuado indefinidamente, desde que os pacientes continuem a obter um benefício clínico.

Populações Especiais

Pacientes com Disfunção Hepática
Em pacientes com disfunção hepática, as seguintes doses iniciais são recomendadas (**Tabelas 1 e 2**):

Tabela 1 - Dose inicial em pacientes com disfunção hepática: esquema posológico como agente único semanal:

Concentração de bilirrubina sérica total	**Concentração sérica TGO/TGP**	**Dose inicial (mg/m²)**
1,5-3 x PRAN	≤ 5 x PRAN	60
3,1-5 x PRAN	≤ 5 x PRAN	50
< 1,5 x PRAN	5,1-20 x PRAN	60
1,5-5 x PRAN	5,1-20 x PRAN	40

***** PRAN - Padrão de Referência Acima do Normal

Tabela 2 - Dose inicial em pacientes com disfunção hepática: esquema posológico de 1 vez a cada 3 semanas:

Concentração de bilirrubina sérica total	**Dose inicial (mg/m²)**
1,5-3 x PRAN	200
> 3 x PRAN	Não recomendado[a]

[a] A segurança e a farmacocinética do **Proto-Itecan®** administrado 1 vez a cada 3 semanas não foi definida em pacientes com bilirrubina > 3,0 x Padrão de Referência Acima do Normal (PRAN) e este esquema não é recomendado a estes pacientes.

Pacientes com Disfunção Renal
Estudos nesta população não foram conduzidos (vide item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas**). Portanto, deve-se ter cautela em pacientes com disfunção renal. O irinotecano não é recomendado para o uso em pacientes sob diálise.

Esquemas Posológicos em Combinação

Dose Inicial:

Proto-Itecan® combinado com 5-fluoruracila (5-FU) e folinato de cálcio a cada 2 semanas: recomendado para uso em pacientes com neoplasia colorretal metastática. Para todos os esquemas posológicos, a dose de folinato de cálcio deve ser administrada imediatamente após **Proto-Itecan®**, com a administração de 5-FU imediatamente após a administração de folinato de cálcio. Os esquemas posológicos recomendados estão descritos a seguir:

Esquema posológico 1: a dose inicial recomendada é de 125 mg/m² de **Proto-Itecan®**, 500 mg/m² de 5-FU, e 20 mg/m² de folinato de cálcio. O tratamento deve ser dado em ciclos repetidos de 6 semanas, incluindo tratamento semanal por 4 semanas, seguido de um repouso de 2 semanas.
Doses iniciais menores podem ser consideradas para o **Proto-Itecan®** (por ex., 100 mg/m²) e 5-FU (por ex., 400 mg/m²) para os pacientes com qualquer uma das seguintes condições: idade de 65 anos ou mais ou que receberam radioterapia extensa anterior, *performance status* de 2 ou que apresentam níveis aumentados de bilirrubina ou neoplasia gástrica.

Esquema Posológico de Proto-Itecan® em combinação com a cisplatina: cloridrato de irinotecano foi estudado em combinação com a cisplatina para a neoplasia de pulmão de células pequenas e não pequenas, neoplasia de colo de útero e neoplasia gástrica. Esse esquema pode ser utilizado no tratamento de pacientes com outros tipos indicados de neoplasia, exceto para a neoplasia colorretal (vide item **1. INDICAÇÕES**).

A dose recomendada para início de tratamento é de 65 mg/m² de **Proto-Itecan®** e 30 mg/m² de cisplatina. Uma dose menor inicial de **Proto-Itecan®** (por ex., 50 mg/m²) pode ser considerada para pacientes com qualquer das seguintes condições: idade de 65 anos ou mais, radioterapia extensa anterior, *performance status* de 2, níveis aumentados de bilirrubina ou neoplasia gástrica. O tratamento deve ser dado em ciclos repetidos de 6 semanas, incluindo tratamento semanal por 4 semanas, seguido de um repouso de 2 semanas.

Duração do tratamento
Tanto para o esquema de agente único como para o combinado, o tratamento com ciclos adicionais de **Proto-Itecan®** pode ser continuado indefinidamente em pacientes que obtenham uma resposta tumoral ou em pacientes cuja neoplasia permaneça estável. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para toxicidade e devem ser retirados da terapia se ocorrer toxicidade inaceitável não responsiva à modificação da dose e cuidados rotineiros de suporte.

Recomendações para ajustes posológicos
A **Tabela 3** descreve as modificações posológicas recomendadas durante um ciclo de tratamento e no início de cada ciclo subsequente de tratamento para o esquema posológico como agente único. Essas recomendações baseiam-se nos efeitos tóxicos observados comumente com a administração desse produto. Para modificações no inicio do ciclo subsequente de terapia, a dose de irinotecano deve ser diminuída à dose inicial do ciclo anterior.

As modificações de dose recomendadas durante um ciclo de terapia e no início de cada ciclo subsequente de terapia com irinotecano, 5-FU e folinato de cálcio estão descritas na **Tabela 4**.

As modificações de dose para irinotecano e cisplatina no inicio de cada ciclo de terapia estão descritos na **Tabela 5**, enquanto recomendações de modificações de dose durante um ciclo de terapia estão descritos na **Tabela 6**.

Todas as modificações de dose devem ser baseadas na pior toxicidade observada previamente. Um novo ciclo de terapia não deve ser iniciado até que o paciente tenha se recuperado para Grau 2 ou menos da toxicidade. Tratamento deve ser adiado por 1 a 2 semanas para a recuperação da toxicidade relacionada ao tratamento. Se o paciente não se recuperar após um adiamento de 2 semanas, deve-se considerar a descontinuação do tratamento com **Proto-Itecan®**.

Tabela 3: Ajustes Posológicos Recomendados para Esquema com Agente Único:

Um novo ciclo de tratamento não deve ser iniciado, até que o número de granulócitos tenha aumentado para ≥ 1.500/mm³, o número de plaquetas tenha aumentado para ≥ 100.000/mm³ e a diarreia relacionada ao tratamento tenha se resolvido completamente. O tratamento deve ser adiado por 1 a 2 semanas, para permitir a recuperação dos efeitos tóxicos relacionados ao tratamento. Se o paciente não tiver se recuperado após um adiamento de 2 semanas, deve-se considerar a descontinuação do tratamento com o **Proto-Itecan®**.			
Grau de toxicidade do NCI[b] (Valor)	**Durante um ciclo de tratamento**	**No início do ciclo subsequente de tratamento (após recuperação adequada), em comparação à dose inicial no ciclo do tratamento prévio [a]**	
	Semanal	**Semanal**	**Uma dose a cada 2 ou 3 semanas**
Sem toxicidade	Manter o nível da dose	↑ 25 mg/m² até a dose máxima de 150 mg/m²	Manter o nível da dose
Neutropenia			
1 (1.500 a 1.999/mm³)	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
2 (1.000 a 1.499/mm³)	↓ 25 mg/m²	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
3 (500 a 999/mm³)	Omitir a dose, em seguida ↓ 25 mg/m² , quando for ≤ Grau 2	↓ 25 mg/m²	↓ 50 mg/m²
4 (< 500/mm³)	Omitir a dose, em seguida ↓ 50 mg/m² , quando for ≤ Grau 2	↓ 50 mg/m²	↓ 50 mg/m²
Febre neutropênica (neutropenia de Grau 4 e febre de Grau ≥ 2)	Omitir a dose, em seguida ↓ 50 mg/m² , quando resolvido	↓ 50 mg/m²	↓ 50 mg/m²
Outras toxicidades hematológicas	As modificações posológicas para leucopenia, trombocitopenia e anemia, durante um ciclo de tratamento e no início do ciclo de tratamento subsequente, também se baseiam nos critérios de toxicidade do NCI e são iguais às recomendadas para a neutropenia acima.		
Diarreia			
1 (2-3 evacuações/dia > pré-tr[c])	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
2 (4-6 evacuações/dia > pré-tr[c])	↓ 25 mg/m²	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
3 (7-9 evacuações/dia > pré-tr[c])	Omitir a dose, em seguida ↓ 25 mg/m² , quando for ≤ Grau 2	↓ 25 mg/m²	↓ 50 mg/m²
4 (≥ 10 evacuações/dia > pré-tr[c])	Omitir a dose, em seguida ↓ 50 mg/m² , quando for ≤ Grau 2	↓ 50 mg/m²	↓ 50 mg/m²
Outros efeitos tóxicos não hematológicos [d]			
1	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
2	↓ 25 mg/m²	↓ 25 mg/m²	↓ 50 mg/m²
3	Omitir a dose, em seguida ↓ 25 mg/m² , quando for ≤ Grau 2	↓ 25 mg/m²	↓ 50 mg/m²
4	Omitir a dose, em seguida ↓ 50 mg/m² , quando for ≤ Grau 2	↓ 50 mg/m²	↓ 50 mg/m²
[a] Todas as modificações devem se basear no pior efeito tóxico precedente; [b] Critérios de Toxicidade Comuns do *National Cancer Institute*; [c] Antes do tratamento [d] Excluindo alopecia, anorexia, astenia			

Tabela 4: Modificações Recomendadas da Dose para Esquemas Combinados de **Proto-Itecan®**/5-fluoruracila/folinato de cálcio:

Pacientes devem retornar a função intestinal pré-tratamento, sem necessidade de medicação antidiarreica pelo menos 24 horas antes da administração da quimioterapia. Um novo ciclo de tratamento não deve ser iniciado até que a contagem dos granulócitos tenha alcançado ≥ 1500/mm³, a contagem das plaquetas ≥ 100.000/mm³ e a diarreia relacionada ao tratamento esteja totalmente resolvida. O tratamento deve ser adiado por 1 a 2 semanas para permitir a recuperação das toxicidades relacionadas ao tratamento. Se o paciente não se recuperar depois de 2 semanas, deve-se considerar a interrupção do tratamento com **Proto-Itecan®**.

Grau de Toxicidade do NCI[b] (Valor)	**Durante um Ciclo de Tratamento**	**No Início dos Ciclos Subsequentes de Tratamento[a]**
Não tóxico	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
Neutropenia		
1 (1500 a 1999/mm³)	Manter o nível da dose [c]	Manter o nível da dose [c]
2 (1000 a 1499/mm³)	↓ 1 nível da dose [d]	Manter o nível da dose
3 (500 a 999/mm³)	Omitir a dose, então ↓ 1 nível da dose quando resolvida para Grau ≤ 2	↓ 1 nível da dose [d]
4 (<500/mm³)	Omitir a dose, então ↓ 2 níveis da dose quando resolvida para Grau ≤ 2 [d]	↓ 2 níveis da dose
Neutropenia febril (neutropenia Grau 4 e febre Grau ≥2)	Omitir a dose, então ↓ 2 níveis da dose quando resolvida	↓ 2 níveis da dose
Outras toxicidades hematológicas	As modificações da dose para leucopenia ou trombocitopenia durante um ciclo de terapia e no início dos ciclos subsequentes de tratamento também têm por base os critérios de toxicidade do NCI e são os mesmos recomendados para a neutropenia acima.	
Diarreia		
1 (2-3 x/dia > pré-trat [e])	Adiar a dose até resolução da diarreia e depois administrar a mesma dose	Manter o nível da dose
2 (4-6 x/dia > pré-trat [e])	Omitir a dose e após resolução da diarreia ↓ 1 nível da dose	Manter o nível da dose
3 (7-9 x/dia > pré-trat [e])	Omitir a dose e após resolução da diarreia ↓ 1 nível da dose	↓ 1 nível da dose
4 (≥ 10 x/dia > pré-trat [e])	Omitir a dose e após resolução da diarreia ↓ 2 níveis da dose	↓ 2 níveis da dose
Outras toxicidades não hematológicas [f]	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
1	Omitir a dose, então ↓ 1 nível da dose quando resolvida para Grau ≤ 1	Manter o nível da dose
2	Omitir a dose, então ↓ 1 nível da dose quando resolvida para Grau ≤ 2	↓ 1 nível da dose
3	Omitir a dose, então ↓ 2 níveis da dose quando resolvida para Grau ≤ 2	↓ 2 níveis da dose
4	Para mucosite/estomatite diminua somente o 5- FU, não o irinotecano [g]	Para mucosite/estomatite diminua somente o 5-FU, não o irinotecano [g]

[a] As modificações da dose referem-se ao 5-fluoracila e **Proto-Itecan®**; a dose de folinato de cálcio permanece fixa em 20 mg/m² (não ajustada).

[b] Critérios de Toxicidade Comuns do *National Cancer Institute.*

[c] Refere-se à dose inicial utilizada no ciclo anterior.

[d] irinotecano: reduções do nível da dose = decréscimos de 25 mg/m²; 5-FU: reduções do nível da dose = decréscimos de 100 mg/m².

[e] Pré-tratamento.

[f] Excluir alopecia, anorexia, astenia.

[g] Para mucosite e estomatite diminuída redução apenas de 5-FU, não de irinotecano.

Tabela 5: Modificações da Dose no Início de Um Novo Ciclo do Esquema Combinado de cisplatina e **Proto-Itecan®** (mg/m²) - Com Base na Pior Toxicidade Observada no Ciclo Anterior:

Um novo ciclo de tratamento não deve ser iniciado até que a contagem dos granulócitos tenha alcançado ≥1.500/mm³ e a contagem das plaquetas ≥ 100.000/mm³ e a diarreia relacionada ao tratamento esteja totalmente resolvida. O tratamento deve ser adiado por 1 a 2 semanas para permitir recuperação das toxicidades relacionadas ao tratamento. Se o paciente não se recuperar depois de 2 semanas, deve-se considerar a interrupção do tratamento com o **Proto-Itecan®**.

Grau de Toxicidade do NCI[a]	**cisplatina [b]**	**Proto-Itecan®[c]**
HEMATOLÓGICA		
Grau 0, 1, 2 ou 3	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
Grau 4	↓ 1 nível da dose	↓ 1 nível da dose
Neutropenia febril[d], sepse, trombocitopenia exigindo transfusão	↓ 1 nível da dose	↓ 1 nível da dose
NÃO HEMATOLÓGICA		
Diarreia		
Grau 0, 1 ou 2	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
Grau 3 ou 4	Manter o nível da dose	↓ 1 nível da dose
Vômitos		
Grau 0, 1 ou 2	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
Grau 3	↓ 1 nível da dose	Manter o nível da dose
Grau 4	↓ 1 nível da dose	↓ 1 nível da dose
Creatinina sérica		
< 1,5 mg/dL	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
1,5 – 2 mg/dL	↓ 2 níveis da dose	Manter o nível da dose
> 2 mg/ dL	Omitir dose	Manter o nível da dose
Ototoxicidade		
Grau 0 ou 1	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
Grau 2	↓ 1 nível da dose	Manter o nível da dose
Grau 3 ou 4	Descontinuar a cisplatina	Manter o nível da dose
Neurotoxicidade		
Grau 0 ou 1	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
Grau 2	↓ 1 nível da dose	Manter o nível da dose
Grau 3 ou 4	Descontinuar a cisplatina	Manter o nível da dose
OUTRAS TOXICIDADES NÃO HEMATOLÓGICAS		
Grau 0, 1 ou 2	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
Grau 3 ou 4	↓ 1 nível da dose	↓ 1 nível da dose

[a] Critérios de Toxicidade Comuns do *National Cancer Institute*

[b] cisplatina: reduções do nível da dose = decréscimos de 7,5 mg/m²

[c] **Proto-Itecan®**: reduções do nível da dose = decréscimos de 10 mg/m²

[d] Neutropenia febril é definida como na versão 2 do CTC: temperatura ≥ 38,5ºC concomitante com uma CAN < 1,0 x 10^9/L.

Tabela 6: Modificações da Dose Durante Um Ciclo do Esquema Combinado de cisplatina e **Proto-Itecan®** (mg/m²) - Com Base na Pior Toxicidade Observada desde o Ciclo Anterior:

Grau de Toxicidade do NCI[a]	**cisplatina [b]**	**Proto-Itecan®[c]**
HEMATOLÓGICA		
Grau 0 ou 1	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
Grau 2	↓ 1 nível da dose	↓ 1 nível da dose
Grau 3	↓ 2 níveis da dose	↓ 2 níveis da dose
Grau 4	Omitir a dose	Omitir a dose
Neutropenia febril [d], sepse, trombocitopenia exigindo transfusão	Omitir a dose	Omitir a dose
NÃO HEMATOLÓGICA		
Diarreia		
Grau 0 ou 1	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
Grau 2	Manter o nível da dose	↓ 1 nível da dose
Grau 3	Manter o nível da dose	Omitir a dose
Grau 4	Omitir a dose	Omitir a dose
Vômitos		
Grau 0, 1 ou 2	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
Grau 3	↓ 1 nível da dose	Manter o nível da dose
Grau 4	↓ 1 nível da dose	↓ 1 nível da dose
Creatinina sérica		
< 1,5 mg/dL	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
1,5 – 2 mg/dL	↓ 2 níveis da dose	Manter o nível da dose
> 2 mg/dL	Omitir dose	Manter o nível da dose
Ototoxicidade		
Grau 0 ou 1	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
Grau 2	↓ 1 nível da dose	Manter o nível da dose
Grau 3 ou 4	Descontinuar a cisplatina	Manter o nível da dose
Neurotoxicidade		
Grau 0 ou 1	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
Grau 2	↓ 1 nível da dose	Manter o nível da dose
Grau 3 ou 4	Descontinuar a cisplatina	Manter o nível da dose
OUTRAS TOXICIDADES NÃO HEMATOLÓGICAS		
Grau 0 ou 1	Manter o nível da dose	Manter o nível da dose
Grau 2, 3 ou 4	Omitir a dose	Omitir a dose

[a] Critérios de Toxicidade Comuns do *National Cancer Institute*

[b] cisplatina: reduções do nível da dose = decréscimos de 7,5 mg/m²

[c] **Proto-Itecan®**: reduções do nível da dose = decréscimos de 10 mg/m²

[d] Neutropenia febril é definida como na versão 2 do CTC: temperatura ≥ 38,5ºC concomitante com uma CAN < 1,0 x 10^9/L.

Dose omitida

Como esse é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Caso o paciente falte a uma sessão programada de quimioterapia com esse medicamento, ele deve procurar o seu médico para redefinição da programação de tratamento. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

Dados de reações adversas foram coletados e analisados extensivamente no programa de estudos clínicos de neoplasia colorretal metastática recorrente ou que progrediu depois de terapia baseada em 5-FU (segunda linha) e são apresentados a seguir (população de pacientes descrita a seguir). Espera-se que as reações adversas ocorridas nas outras indicações sejam semelhantes às ocorridas nos casos de tratamento de segunda linha de neoplasia colorretal.

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

Em três estudos clínicos, 304 pacientes com carcinoma metastático do cólon ou reto que haviam apresentado recidiva ou avanço da doença após terapia baseada em 5-FU foram tratados com cloridrato de irinotecano em um esquema de dose semanal. Cinco óbitos (1,6%) foram potencialmente fármaco-dependentes. Os cinco pacientes apresentaram efeitos adversos variados, que incluíram efeitos conhecidos do irinotecano (mielossupressão, septicemia neutropênica sem febre, obstrução de intestino delgado, acúmulo de fluido, estomatite, náusea, vômitos, diarreia e desidratação). A neutropenia febril, definida como neutropenia de Grau 4 pelo NCI e febre de Grau 2 ou maior, ocorreu em outros nove pacientes, tendo esses pacientes se recuperado com tratamento de suporte.

Oitenta e um pacientes (26,6%) foram hospitalizados devido a eventos considerados relacionados ao irinotecano. As razões principais para a hospitalização fármaco-relacionada foram diarreia, com ou sem náusea e/ou vômitos; neutropenia/leucopenia, com ou sem diarreia e/ou febre; e náuseas e/ou vômitos.

Foram realizados ajustes posológicos durante o ciclo de tratamento e nos ciclos subsequentes, com base na tolerância individual do paciente ao irinotecano. As razões mais comuns para a redução de dose foram diarreia tardia, neutropenia e leucopenia. Treze pacientes (4,3%) descontinuaram o tratamento com irinotecano devido a eventos adversos.

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

Trezentos e dezesseis pacientes com neoplasia colorretal metastática, nos quais a doença progrediu após terapia prévia com 5-FU, receberam irinotecano em dois estudos envolvendo administração única a cada 3 semanas. Três óbitos (1%) foram potencialmente relacionados ao tratamento com irinotecano, sendo atribuídos à infecção neutropênica, diarreia Grau 4 e astenia, respectivamente. Hospitalizações devido a eventos adversos graves, a despeito de estarem relacionadas ou não à administração de cloridrato de irinotecano, ocorreram, pelo menos, uma vez em 60% dos pacientes que receberam cloridrato de irinotecano e 8% dos pacientes tratados com cloridrato de irinotecano descontinuaram o tratamento devido aos eventos adversos.

Tabela Reações Adversas

Os eventos adversos (Graus 1-4 NCI) relacionados ao fármaco conforme o julgamento do investigador, que foram relatados em mais de 10% dos 304 pacientes incluídos nos três estudos do esquema posológico semanal, estão listados em ordem decrescente de frequência na **Tabela 7**.

Tabela 7: Eventos Adversos Graus 1 a 4 NCI Relacionados ao Fármaco Observados em Mais de 10% dos Pacientes nos Estudos Clínicos:

Distúrbios Gastrintestinais	diarreia tardia, náusea, vômitos, diarreia precoce, dor/cólicas abdominais, anorexia, estomatite
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático	leucopenia, anemia, neutropenia
Distúrbios Gerais e no Local da Administração	astenia, febre
Distúrbios Metabólico e Nutricional	perda de peso, desidratação
Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo	alopecia
Distúrbios Vasculares	eventos tromboembólicos*

*Incluem *angina pectoris*, trombose arterial, infarto cerebral, acidente vascular cerebral, tromboflebite profunda, embolia de extremidade inferior, parada cardíaca, infarto do miocárdio, isquemia miocárdica, distúrbio vascular periférico, embolia pulmonar, morte súbita, tromboflebite, trombose, distúrbio vascular.

Estão listados nas **Tabelas 8** a **10**, 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).

Tabela 8: 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

Tabela 9: 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, anorexia, mucosite
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático	anemia, trombocitopenia
Distúrbios Gerais e no Local da Administração	astenia, febre, dor
Distúrbios Metabólico e Nutricional	desidratação, hipovolemia
Distúrbios Hepatobiliares	bilirrubinemia
Distúrbios Respiratório, Torácico e Mediastinal	dispneia
Distúrbios Laboratoriais (investigativo)	aumento da creatinina

Tabela 10: Eventos Adversos Grau 3 ou 4 NCI Relacionados ao Fármaco observados em Menos de 1% dos pacientes nos Estudos Clínicos:

Infecções e infestações	sepse
Distúrbios Gastrintestinais	distúrbio retal, monilíase GI
Distúrbios Gerais e no Local da Administração	calafrios, mal-estar
Distúrbios Metabólico e Nutricional	perda de peso, hipocalemia, hipomagnesemia
Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo	eritema (*rash*), sinais cutâneos
Distúrbios do Sistema Nervoso	marcha anormal, confusão, cefaleia
Distúrbios Cardíacos	hipotensão, síncope, distúrbios cardiovasculares
Distúrbio Renal e Urinário	infecção do trato urinário
Distúrbio do Sistema Reprodutivo e Mamas	dor nas mamas
Distúrbios Laboratoriais (investigativo)	aumento da fosfatase alcalina, aumento da gama-GT

Os seguintes eventos adicionais relacionados ao fármaco foram relatados nos estudos clínicos com irinotecano, mas não preencheram os critérios acima definidos, como ocorrência > 10% de eventos relacionados ao fármaco NCI Graus 1 - 4 ou de NCI Graus 3 ou 4: rinite, salivação aumentada, miose, lacrimejamento, diaforese, rubor facial, bradicardia, tonturas, extravasamento, síndrome da lise tumoral e ulceração do cólon.

Experiência Pós-Comercialização

Distúrbios Cardíacos: foram observados casos de isquemia miocárdica após terapia com cloridrato de irinotecano predominantemente em pacientes com doença cardíaca de base, outros fatores de risco conhecidos para doença cardíaca ou quimioterapia citotóxica prévia (vide **Tabela 7** – eventos tromboembólicos).

Distúrbios Gastrintestinais: foram relatados casos infrequentes de obstrução intestinal, íleo paralítico, megacólon ou hemorragia gastrintestinal, e raros casos de colite, incluindo tifilite e colite isquêmica ou ulcerativa. Em alguns casos, a colite foi complicada por ulceração, sangramento, íleo ou infecção. Casos de íleo sem colite anterior também foram relatados. Casos raros de perfuração intestinal foram relatados.
Foram observados raros casos de pancreatite sintomática ou elevação assintomática das enzimas pancreáticas.

Hipovolemia: foram relatados casos raros de distúrbio renal e insuficiência renal aguda, geralmente em pacientes que se tornaram infectados e/ou depletados de volume por toxicidade gastrintestinal grave.
Foram observados casos infrequentes de insuficiência renal, hipotensão ou distúrbios circulatórios em pacientes que apresentaram episódios de desidratação associadas a diarreia e/ou vômito, ou sepse.

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

Distúrbios do Sistema Imune: foram relatadas reações de hipersensibilidade, inclusive reações graves anafiláticas ou anafilactoides (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo: efeitos precoces tais como contração muscular ou cãibra e parestesia foram relatados.

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

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais: doença pulmonar intersticial presente como infiltrados pulmonares são incomuns durante terapia com irinotecano. Efeitos precoces tais como dispneia foram relatados (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Soluços também foram relatados.

Investigações: foram relatados casos raros de hiponatremia geralmente relacionada com diarreia e vômito. Foram muito raramente relatados aumentos dos níveis séricos das transaminases (por ex: TGO e TGP) na ausência de metástase progressiva do fígado.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Foram administradas doses únicas de até 750 mg/m² de irinotecano a pacientes com várias neoplasias. Os eventos adversos observados nesses pacientes foram semelhantes aos relatados com as doses e esquemas terapêuticos recomendados. Foram relatados casos de superdose com doses de até 2 vezes a dose terapêutica recomendada, que pode ser fatal. As reações adversas mais significativamente relatadas foram neutropenia e diarreia severa. Devem-se adotar medidas de suporte máximas para evitar a desidratação devido à diarreia e para tratar qualquer complicação infecciosa. Não se conhece um antídoto para a superdose do produto.

Em caso de intoxicação 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	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III) DIZERES LEGAIS	VPS	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	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	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	VPS	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	Reações Adversas	VPS	Solução injetável 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	Características Farmacológicas; Advertências e Precauções;	VPS	Solução injetável 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	Reações Adversas	VPS	Solução injetável 20 mg/mL
22/03/2017	0460070/17-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Indicações; Resultados de Eficácia; Características Farmacológicas; Advertências e Precauções; Interações Medicamentosas; Posologia e Modo de Usar; Reações Adversas.	VPS	Solução injetável 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	Cuidados de armazenamento do medicamento.	VPS	Solução injetável 20 mg/mL
21/07/2016	2102522/16-3	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para	NA	NA	NA	NA	Identificação do Medicamento.	VPS	Solução injetável 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**
		adequação a intercambialidade							
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: CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; CONTRAINDICAÇÕES; ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e POSOLOGIA E MODO DE USAR.	VPS	Solução injetável 20 mg/mL
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: RESULTADOS DE EFICÁCIA; CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; POSOLOGIA E MODO DE USAR; REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução injetável 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.	VPS	Solução injetável 20 mg/mL