

Proto-Itedan[®]
cloridrato de irinotecano tri-hidratado



Antibióticos do Brasil Ltda

Solução injetável
100 mg/ 5 mL

Proto-Itedan[®]
(cloridrato de irinotecano tri-hidratado)

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Proto-Itedan[®]

Nome genérico: cloridrato de irinotecano tri-hidratado

APRESENTAÇÕES

Proto-Itedan[®] 100 mg/5 mL: cada frasco-ampola com 5 mL contém 100 mg de cloridrato de irinotecano tri-hidratado na forma de solução injetável. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INFUSÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

COMPOSIÇÃO

Proto-Itedan[®] 100 mg/5 mL: cada mL da solução injetável de Proto-Itedan[®] contém 20 mg de cloridrato de irinotecano tri-hidratado equivalente a 17,33 mg irinotecano.

Excipientes: sorbitol, ácido láctico, solução de hidróxido de sódio, solução de ácido clorídrico e água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Este produto é de uso restrito a hospitais ou ambulatórios especializados e deve ser manipulado apenas por pessoal treinado.

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Proto-Itedan[®] (cloridrato de irinotecano tri-hidratado) solução injetável é indicado como agente único ou combinado no tratamento de pacientes com:

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

Proto-Itedan[®] está indicado para tratamento como agente único de pacientes com:

- Neoplasia de mama inoperável ou recorrente;
- Carcinoma de células escamosas da pele;
- Linfoma maligno.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

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

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

Sintomas colinérgicos: os pacientes podem apresentar sintomas colinérgicos (sintomas desencadeados devido à liberação de substâncias chamadas neurotransmissores que controlam várias funções do organismo) como rinite, salivação aumentada, miose (fechamento da pupila), lacrimejamento, diaforese (aumento da produção de suor), rubor (vasodilatação), bradicardia (diminuição na frequência cardíaca) e aumento do peristaltismo (movimento) intestinal que pode causar cólicas abdominais e diarreia em fase inicial da administração (por ex.: diarreia ocorrendo geralmente durante ou até 8 horas da administração de Proto-Itectan[®]). Esses sintomas podem ser observados durante, ou logo após, a infusão de Proto-Itectan[®], devendo ocorrer mais frequentemente com 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). A definição do uso dessa medicação cabe ao médico que está acompanhando o paciente.

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

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

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

Neutropenia febril (pacientes com diminuição do número de neutrófilos, que evoluíram com febre) ocorreu em menos de 10% dos pacientes nos estudos clínicos. Mortes devido à sepse após neutropenia grave foram relatadas em pacientes tratados com cloridrato de irinotecano tri-hidratado. A terapia com Proto-Itectan[®] 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.

Pacientes com atividade de UGT1A1 reduzida: dados de uma revisão de estudos indicaram que indivíduos com síndrome Crigler-Najjar (tipos 1 e 2) ou aqueles considerados homocigóticos (que têm genes iguais para uma certa característica) para o par de genes UGT1A1*28 (síndrome de Gilbert) correm um risco elevado de toxicidade no sangue após a administração de doses moderada a altas de irinotecano. A relação entre o genótipo (o que está definido nos genes de cada pessoa) UGT1A1 e a indução de diarreia pelo irinotecano não foi estabelecida.

Em pacientes homocigóticos (que têm genes iguais para uma certa característica) para UGT1A1*28 deve ser administrada a dose inicial normal indicada para irinotecano. Entretanto, estes pacientes devem ser monitorados quanto à toxicidade no sangue. Uma dose inicial reduzida de irinotecano deve ser considerada em pacientes que já tenham sofrido toxicidade no sangue com tratamento anterior. 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.

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

Efeitos imunossupressores/ Aumento da suscetibilidade a infecções: a administração de vacinas com microrganismos vivos ou atenuados (mortos ou inativados) em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos, incluindo Proto-Itectan[®], pode resultar em infecções graves ou fatais. A vacinação com vacinas contendo microrganismos vivos deve ser evitada em

pacientes recebendo Proto-Itcan[®]. As vacinas com microrganismos mortos ou inativados podem ser administradas, no entanto, a resposta a esta vacina pode ser diminuída.

Diarreia tardia: a diarreia tardia (aquela que ocorre mais de 8 horas após a administração do produto) pode ser prolongada e pode levar à desidratação, desequilíbrio eletrolítico (dos eletrólitos - substâncias como sódio e potássio - presentes no sangue) ou sepse (infecção grave com comprometimento de vários órgãos), constituindo um risco de morte potencial. Nos estudos clínicos que testaram o esquema posológico a cada 3 semanas, a diarreia tardia surgiu, em média, após 5 dias da infusão de cloridrato de irinotecano tri-hidratado. Nos estudos que avaliaram a posologia semanal, este intervalo médio foi de 11 dias. Nos pacientes que começaram o tratamento com a dose semanal de 125 mg/m², o tempo médio de duração de qualquer grau de diarreia tardia foi de 3 dias. Nos pacientes tratados com a dose semanal de 125 mg/m² que tiveram diarreia mais intensa, o tempo médio de duração de todo o episódio de diarreia foi de 7 dias. Resultados de um estudo de um esquema semanal de tratamento não demonstraram diferença na taxa de diarreia tardia em pacientes com 65 anos ou mais em relação a pacientes com menos de 65 anos. Entretanto, pacientes com 65 anos ou mais, devem ser monitorados de perto devido ao risco aumentado de diarreia precoce observada nesta população. Ulceração (formação de feridas) do cólon (do intestino grosso), algumas vezes com sangramento, foi observada em associação à diarreia induzida pelo irinotecano.

Se ocorrer diarreia, o médico responsável deve ser avisado e ele tomará as medidas necessárias. A diarreia tardia deve ser tratada com loperamida 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. Em caso de desidratação, devem ser realizadas reposições hídrica (de água) e eletrolítica (de eletrólitos, substâncias como sódio e potássio), através de soro caseiro ou preparações semelhantes. Se os pacientes apresentarem íleo paralítico (parada dos movimentos intestinais), febre ou neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: neutrófilos) grave, tratamento de suporte com antibióticos deve ser administrado. Além do tratamento antibiótico, a hospitalização é recomendada para o tratamento de diarreia, nos seguintes casos:

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

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

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

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

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

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

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

Doença pulmonar intersticial (tipo de comprometimento pulmonar), manifestada através de infiltrado pulmonar, é incomum durante terapia com irinotecano. São fatores de risco para o desenvolvimento desta complicação: doenças pulmonares

preexistentes, uso de medicamentos pneumotóxicos (tóxicos para os pulmões), radioterapia e uso de fatores de estimulação de colônias (substâncias que agem na medula óssea estimulando a produção de células sanguíneas). Na presença de um ou mais destes fatores o paciente deve ser cuidadosamente monitorado quanto a sintomas respiratórios antes e durante a terapia com Proto-Itcan[®].

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

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Uso em Populações Especiais

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

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

Insuficiência Hepática: em pacientes com hiperbilirrubinemia (aumento dos níveis de bilirrubina no sangue) o risco de hematotoxicidade (toxicidade das células sanguíneas) é aumentado. A função hepática (do fígado) basal deve ser obtida antes do início do tratamento e monitorada mensalmente, com novas coletas se clinicamente indicado.

Radioterapia: pacientes submetidos previamente à irradiação pélvica/abdominal têm maior risco de mielossupressão (diminuição da função da medula óssea, órgão responsável pela produção das células sanguíneas) após a administração de Proto-Itcan[®]. Estes casos exigem cautela e, dependendo do esquema preconizado, doses específicas podem ser necessárias.

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

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

Uso durante a Gravidez

Proto-Itcan[®] pode causar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Estudos mostram que o cloridrato de irinotecano tri-hidratado é teratogênico (causa malformação) em ratos e coelhos. Não foram conduzidos estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. As mulheres em idade fértil devem ser orientadas a evitar a gravidez enquanto estiverem sendo tratadas com este medicamento. Caso o Proto-Itcan[®] seja utilizado durante a gravidez ou a paciente fique grávida enquanto estiver recebendo esse medicamento, ela deve ser informada dos riscos potenciais ao feto.

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

Uso durante a Lactação

Cinco minutos após a administração IV de irinotecano marcado (medicamento marcado com radioatividade) em ratas, detectou-se radioatividade no leite, com concentrações até 65 vezes maiores do que as obtidas no plasma (no sangue) 4 horas após a administração. Assim, devido ao potencial para reações adversas graves em lactentes, recomenda-se que a amamentação seja descontinuada durante o tratamento com o produto.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

O efeito do cloridrato de irinotecano tri-hidratado sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas não foi avaliado. Entretanto, pacientes devem ser alertados sobre o potencial de tontura ou distúrbios visuais, que podem ocorrer dentro de 24 horas após a administração de Proto-Itcan[®], e aconselhados a não dirigir ou operar máquinas se estes sintomas ocorrerem.

Interações Medicamentosas

A coadministração de Proto-Itedan[®] com inibidores de suas enzimas metabolizadoras pode resultar em maior exposição ao cloridrato de irinotecano tri-hidratado e seu metabólito ativo. Médicos devem levar isso em consideração ao administrar Proto-Itedan[®] com estes medicamentos.

- **cetoconazol:** o *clearance* (eliminação) do Proto-Itedan[®] é reduzido significativamente em pacientes recebendo concomitantemente cetoconazol. O cetoconazol deve ser descontinuado pelo menos 1 semana antes de iniciar o tratamento com Proto-Itedan[®] e não deve ser administrado durante a terapia com Proto-Itedan[®].
- **sulfato de atazanavir:** tem o potencial de aumentar o metabólito ativo (substância ativa) do Proto-Itedan[®]. Médicos devem levar isso em consideração ao coadministrarem estes medicamentos.
- **anticonvulsivantes:** a coadministração (ao mesmo tempo) de anticonvulsivantes indutores enzimáticos do CYP3A (medicamentos que previnem a ocorrência de convulsões, e que são metabolizados pelo fígado) (p. ex. carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína) reduzem a exposição ao metabólito ativo SN-38. Deve-se ter cautela ao iniciar ou substituir anticonvulsivantes não indutores enzimáticos pelo menos 1 semana antes do início da terapia com Proto-Itedan[®].
- **erva de São João (*Hypericum perforatum*):** deve ser descontinuada pelo menos 1 semana antes do primeiro ciclo de Proto-Itedan[®], e não deve ser administrada durante a quimioterapia com Proto-Itedan[®].
- **bloqueadores neuromusculares:** a interação entre Proto-Itedan[®] e bloqueadores neuromusculares (uma classe de medicamentos que bloqueia a interação entre nervos e músculos) não pode ser descartada, uma vez que ele pode prolongar o efeito neuromuscular do suxametônio (um tipo de bloqueador neuromuscular) e antagonizar (bloquear o efeito) de outros bloqueadores neuromusculares.
- **agentes antineoplásicos:** eventos de Proto-Itedan[®], como a mielossupressão (diminuição da função da medula óssea, órgão responsável pela produção das células sanguíneas) e a diarreia, podem ser exacerbados (aumentados) pela associação com outros agentes antineoplásicos que causem eventos adversos semelhantes.
- **dexametasona:** foi relatada linfocitopenia (redução do número de linfócitos, células sanguíneas de defesa) em pacientes em tratamento com cloridrato de irinotecano tri-hidratado, sendo possível que a administração de dexametasona como profilaxia (ação preventiva) antiemética possa aumentar a probabilidade de ocorrência desse efeito. Contudo, não foram observadas infecções graves e nenhuma complicação foi especificamente atribuída à linfocitopenia. Foi também relatada hiperglicemia (concentração elevada de glicose no sangue) em pacientes com um histórico de *diabetes mellitus* ou evidência de intolerância à glicose previamente à administração de cloridrato de irinotecano tri-hidratado. É provável que a dexametasona, aplicada como profilaxia (prevenção) antiemética, possa ter contribuído para o surgimento de hiperglicemia em alguns pacientes.
- **proclorperazina:** a incidência de acatisia (condição em que o paciente sente uma grande dificuldade em permanecer parado, sentado ou imóvel) nos estudos clínicos (estudos realizados para avaliar o medicamento), em esquema de doses semanais, foi um pouco maior (8,5%, 4/47 pacientes) quando se administrou proclorperazina no mesmo dia que cloridrato de irinotecano tri-hidratado, do que quando esses medicamentos foram administrados em dias separados (1,3%, 1/80 pacientes). Todavia, a incidência de 8,5% de acatisia encontra-se dentro da faixa relatada para o uso de proclorperazina, quando administrada como um pré-medicação para outras terapias quimioterápicas.
- **laxantes:** é esperado que laxantes usados durante a terapia com o irinotecano piores a incidência ou gravidade da diarreia.
- **diuréticos:** desidratação secundária a vômitos e/ou diarreia pode ser induzida pelo Proto-Itedan[®]. O médico pode considerar a suspensão do diurético durante o tratamento com o irinotecano e durante períodos de vômitos e diarreia ativos.
- **anticonvulsivantes:** a coadministração (ao mesmo tempo) de medicamentos anticonvulsivantes (medicamentos que previnem a ocorrência de convulsões) indutores do CYP3A (que induz a metabolização de outras drogas pelo fígado) (por ex.: carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína) reduzem a exposição ao metabólito ativo SN-38. Deve-se ter cautela ao iniciar ou substituir anticonvulsivantes não indutores enzimáticos pelo menos 1 semana antes do início da terapia com Proto-Itedan[®].
- **bevacizumabe:** resultados de um estudo específico de interação medicamentosa demonstraram nenhum efeito significativo do bevacizumabe na farmacocinética de irinotecano e seu metabólito ativo SN-38.
- **vacinas:** a administração de vacinas vivas ou atenuadas (microrganismos mortos ou inativados) em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos, incluindo Proto-Itedan[®], pode resultar em infecções graves ou fatais. A

vacinação com vacinas vivas deve ser evitada em pacientes recebendo Proto-Itcan[®]. As vacinas mortas ou inativadas podem ser administradas. Entretanto, a resposta a tais vacinas pode ser diminuída.

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

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Proto-Itcan[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. Os frascos contendo o medicamento acabado devem ser protegidos da luz, mantidos dentro do cartucho até a utilização. O medicamento não deve ser congelado, mesmo quando diluído. Descartar devidamente qualquer solução não utilizada.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características do produto: Proto-Itcan[®] é um líquido amarelo límpido sem partículas em suspensão. O produto apresenta odor característico.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Precauções no Preparo e Administração

Proto-Itcan[®] deve ser preparado exclusivamente por um profissional habilitado.

Posologia

Todas as doses de Proto-Itcan[®] devem ser administradas em infusão intravenosa (dentro da veia) ao longo de 30 a 90 minutos. Proto-Itcan[®] é um medicamento de uso restrito a hospitais. O esquema posológico e o plano de tratamento deverão ser determinados exclusivamente pelo médico responsável de acordo com o tipo de neoplasia e a resposta ao tratamento. Para maiores informações sobre a posologia do medicamento, consulte o seu médico ou a bula específica para o profissional de saúde. Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Como esse é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se você faltar a uma sessão programada de quimioterapia com esse medicamento, você deve procurar o seu médico para redefinição da programação de tratamento.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As seguintes reações adversas foram observadas durante os estudos clínicos (estudos realizados para avaliar o medicamento) realizados com irinotecano, para as diversas indicações e posologias:

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

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

Gastrointestinal	diarreia tardia (que ocorre depois de mais de 8 horas após administração do produto, náusea (enjoo), vômitos, diarreia precoce, dor/cólicas abdominais, anorexia (falta de apetite), estomatite (inflamação da mucosa da boca)
Hematológico	leucopenia (redução de células de defesa no sangue), anemia, neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: neutrófilos)
Geral	astenia (fraqueza), febre
Metabólico e Nutricional	perda de peso, desidratação
Dermatológico	alopecia (perda de cabelo)
Cardiovascular	eventos tromboembólicos (formação de coágulos nos vasos sanguíneos) *

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

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

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

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

Gastrointestinal	diarreia tardia, náusea, dor/cólicas abdominais
Hematológico	leucopenia, neutropenia
Dermatológico	alopecia

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

Infecções e infestações	Infecção
Gastrointestinal	vômitos, diarreia precoce, constipação (prisão de ventre), anorexia, mucosite (úlceras na mucosa dos órgãos do aparelho digestivo)
Hematológico	anemia, trombocitopenia
Geral	astenia, febre, dor
Metabólico e Nutricional	desidratação, hipovolemia (desidratação)
Hepatobiliar	bilirrubinemia (aumento das bilirrubinas no sangue)
Respiratório	dispneia (falta de ar)
Laboratorial (investigativo)	aumento da creatinina

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

Infecções e infestações	sepsse (infecção generalizada)
Gastrointestinal	distúrbio retal, monilíase GI (infecção causada pelo fungo Cândida)
Geral	calafrios, mal-estar, dor lombar
Metabólico e Nutricional	perda de peso, hipocalemia (diminuição de potássio no sangue), hipomagnesemia (diminuição de magnésio no sangue)
Dermatológico	eritema - rash (vermelhidão), sinais cutâneos
Nervoso	marcha anormal (alteração do andar), confusão, cefaleia (dor de cabeça)
Cardiovascular	hipotensão (queda da pressão), síncope (desmaio), distúrbios cardiovasculares
Urogenital	infecção do trato urinário
Reprodutivo	dor nas mamas
Laboratorial (investigativo)	aumento da fosfatase alcalina (enzima do fígado), aumento da gama-GT (enzima do fígado)

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

Experiência Pós-Comercialização

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

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

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

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

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

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

Musculoesquelético: efeitos precoces tais como contração muscular ou câibra e parestesia (sensação de formigamento) foram relatados.

Sistema nervoso: distúrbios de fala, geralmente transitórios, têm sido reportados em pacientes tratados com cloridrato de irinotecano tri-hidratado. Em alguns casos, são observados durante ou logo após a infusão de cloridrato de irinotecano tri-hidratado.

Respiratório, torácico e mediastinal: doença pulmonar intersticial (comprometimento pulmonar) presente como infiltrados pulmonares são incomuns durante terapia com cloridrato de irinotecano tri-hidratado. Efeitos precoces tais como dispneia (falta de ar) foram relatados. Soluções também foram relatados.

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

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

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em estudos realizados, foram administradas doses únicas de até 750 mg/m² de cloridrato de irinotecano tri-hidratado a pacientes com várias neoplasias. Os eventos adversos observados nesses pacientes foram semelhantes aos relatados com as doses e esquemas terapêuticos recomendados. Não se conhece um antídoto para a superdose do produto. Deve-se adotar medidas de suporte máximas para evitar a desidratação devido à diarreia e para tratar qualquer complicação infecciosa.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro MS nº 1.5562.0031

Farmacêutico Responsável: Sidnei Bianchini Junior - CRF-SP nº 63.058

Fabricado por:

Laboratórios IMA S.A.I.C
Buenos Aires – Argentina

Importado por:

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

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO



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 de aprovação	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/10/2014		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico em 04/07/2014. Itens alterados: O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Solução injetável 100 mg/5 mL
08/11/2013	0939570/13-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico em 08/08/2013. Itens alterados: II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE: - Item 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - Item 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Solução injetável 100 mg/5 mL
11/07/2013	0561299/13-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP	Solução injetável 100 mg/5 mL