

Cloridrato de irinotecano
"medicamento genérico – Lei 9.787/99"

1) **Nome do medicamento:** cloridrato de irinotecano

2) **Nome do princípio ativo/DCB:** cloridrato de irinotecano triidratado / 9419

3) **Indicações:**

O 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.

O cloridrato de irinotecano está indicado para tratamento como agente único de pacientes com:

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

4) **Contra-Indicações:**

O cloridrato de irinotecano é contra-indicado à pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula.

5) **Cuidados, Advertências e Reações adversas:**

Advertência

Administração: 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.

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, da infusão de irinotecano. Possivelmente eles se relacionam à atividade anticolinesterásica do fármaco inalterado e são mais freqüentes em administração de doses mais altas.

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.

Hepático: em estudos clínicos foram observadas, 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 irinotecano.

Hematológico: o irinotecano freqüentemente causa neutropenia, leucopenia e anemia, inclusive graves, devendo ser evitada em pacientes com insuficiência aguda grave da medula óssea. A trombocitopenia grave é incomum.

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

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. A diarreia tardia deve ser tratada com loperamida imediatamente após observar-se o primeiro episódio de fezes amolecidas ou mal-formadas, ou ainda, na ocorrência de evacuações em freqüência maior do que a esperada pelo paciente.

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 uréia 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 dispnéia de grau 3 ou 4 NCI, mas é desconhecido o quanto patologias preexistentes e/ou envolvimento pulmonar maligno contribuem para o sintoma.

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 diabéticos.

Uso em Populações Especiais

Pediátrica: a eficácia do irinotecano em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

Geriátrica: recomendações específicas sobre a dosagem para essa população dependem do esquema utilizado.

Insuficiência hepática: em pacientes com hiperbilirrubinemia, o *clearance* do irinotecano é diminuído e, portanto, o risco de hematotoxicidade é aumentado. O uso de irinotecano em pacientes com concentração de bilirrubina sérica total acima de 3,0 x o limite superior estabelecido pelo laboratório, ainda não foi estabelecida. 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 aumentado de mielossupressão após a administração de irinotecano. 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* possuem risco aumentado de desenvolverem eventos adversos relacionados ao irinotecano.

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.

Uso durante a Gravidez

cloridrato de irinotecano pode causar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas.

cloridrato de irinotecano é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso durante a Lactação

Cinco minutos após a administração IV de irinotecano marcada em ratas, detectou-se radioatividade no leite, com concentrações até 65 vezes maiores do que as obtidas no plasma 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 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.

Interações medicamentosas

Bloqueadores neuromusculares: 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 desse efeito. 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.

Proclorperazina: 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 piorem a incidência ou gravidade da diarreia.

Diuréticos: desidratação secundária a vômitos e/ou diarreia pode ser induzida pelo irinotecano.

Anticonvulsivantes: a co-administração de fármacos anticonvulsivantes indutores do CYP3A (por ex.: carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína) resultam numa redução da exposição ao metabólito ativo SN-38.

Cetoconazol: o *clearance* do irinotecano é reduzido significativamente em pacientes recebendo cetoconazol concomitantemente ao irinotecano, aumentando 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 irinotecano.

Erva de São João (*Hypericum perforatum*): a exposição ao metabólito ativo SN-38 é reduzida em pacientes utilizando concomitantemente erva de São João. Esta deve ser descontinuada pelo menos 1 semana antes do primeiro ciclo de irinotecano, e não deve ser administrada durante todo o tratamento com o quimioterápico.

Sulfato de atazanavir: a co-administração de sulfato de atazanavir, um inibidor da CYP3A4 e UGT1A1 tem o potencial de aumentar a exposição sistêmica ao SN-38, o metabólito ativo do irinotecano.

Reações Adversas

Eventos Adversos Graus 1 a 4 NCI Relacionados ao Fármaco

<i>Gastrointestinal</i>	diarreia tardia, náusea, vômitos, diarreia precoce, dor/cólicas abdominais, anorexia, estomatite, constipação, mucosite, distúrbio retal, monilíase GI
<i>Hematológico</i>	leucopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia
<i>Geral</i>	astenia, febre, dor, calafrios, mal-estar, dor lombar
<i>Metabólico e Nutricional</i>	perda de peso, desidratação, hipovolemia, hipocalcemia, hipomagnesemia
<i>Dermatológico</i>	Alopecia, eritema (<i>rash</i>), sinais cutâneos
<i>Cardiovascular</i>	eventos tromboembólicos, hipotensão, síncope, distúrbios cardiovasculares
<i>Infecções e infestações</i>	Infecção, sepse
<i>Hepatobiliar</i>	bilirrubinemia
<i>Respiratório</i>	dispnéia
<i>Laboratorial (investigativo)</i>	aumento da creatinina, aumento da fosfatase alcalina, aumento da

	gama-GT
<i>Nervoso</i>	marcha anormal, confusão, cefaléia
<i>Urogenital</i>	infecção do trato urinário
<i>Reprodutivo</i>	dor nas mamas

Os seguintes eventos adicionais relacionados ao fármaco foram relatados, mas não preencheram os critérios acima definidos (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

Gastrointestinal: foram relatados casos infreqüentes de obstrução intestinal, íleo paralítico, hemorragia gastrointestinal, e raros casos de colite, incluindo tífite 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.

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 gastrointestinal grave.

Foram observados casos infreqüentes de insuficiência renal, hipotensão ou distúrbios circulatórios em pacientes que apresentaram episódios de desidratação associadas à diarreia e/ou vômito, ou sepse.

Sistema Imune: foram relatadas reações de hipersensibilidade, inclusive reações graves anafiláticas ou anafilatóides.

Músculo-esquelético: efeitos precoces tais como contração muscular ou câibra e parestesia foram relatados.

Respiratório: doença pulmonar intersticial presente como infiltrados pulmonares são incomuns durante terapia com irinotecano. Efeitos precoces tais como dispnéia foram relatados.

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

6) Posologia:

Cada mL da solução injetável de cloridrato de irinotecano contém 20 mg de cloridrato de irinotecano (sal triidratado). Todas as doses de cloridrato de irinotecano devem ser administradas em infusão intravenosa ao longo de 30 a 90 minutos.

A administração deve seguir o esquema posológico (conforme mencionado na bula original) de acordo com cada tipo de tratamento de neoplasias, pode ser utilizado como agente único ou em combinação.

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 início do ciclo subsequente de terapia, a dose de irinotecano deve ser diminuída à dose inicial do ciclo anterior.

7) Via de Administração: infusão intravenosa

8) Apresentação e Concentração:

Solução injetável 20 mg/ml – 2 ml e 5 ml

9) Dizeres Legais:

Registro no MS Nº: 1.5537.0013

Farmacêutico Responsável: Mariano Valio Dominguez Gonzalez, CRF-SP 39.286

SAC: 0800-723-9777