



Camptosar®
cloridrato de irinotecano tri-hidratado

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Camptosar®

Nome genérico: cloridrato de irinotecano tri-hidratado

Forma farmacêutica: solução injetável

Via de administração: INFUSÃO INTRAVENOSA

Apresentações comercializadas:

Camptosar® solução injetável 20 mg/mL em embalagens contendo 1 frasco-ampola de plástico âmbar com 2 ou 5 mL de solução.

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

USO ADULTO

Composição:

Cada mL da solução injetável de Camptosar® 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.



PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

Camptosar® (cloridrato de irinotecano tri-hidratado) é um agente antineoplásico da classe dos agentes inibidores da topoisomerase I, que contém na formulação o irinotecano, um derivado semi-sintético da camptotecina (alcalóide extraído de vegetais como, por exemplo, a *Camptotheca acuminata*) ou sintetizada quimicamente.

Camptosar® age interagindo com a enzima topoisomerase I, uma enzima importante no processo de multiplicação celular. O bloqueio da topoisomerase I causa um erro na replicação da cadeia de DNA das células tumorais, levando-as a morte. As concentrações máximas do metabólito ativo de Camptosar® são atingidas, geralmente, dentro de 1 hora após o término de uma infusão de 90 minutos do produto.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Camptosar® (cloridrato de irinotecano tri-hidratado) 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 cólo de útero;
- Neoplasia de ovário;
- Neoplasia gástrica recorrente ou inoperável.

Camptosar® está indicado para tratamento como agente único de pacientes com:

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

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contraindicações

Camptosar® (cloridrato de irinotecano tri-hidratado) é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula.

Advertências

Administração: Camptosar® 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 Camptosar® 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 antidiarréico 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 (sintomas desencadeados devido à liberação de substâncias chamadas neurotransmissores que controlam funções orgânicas reflexas, de interação com o meio) 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 Camptosar®). Esses sintomas podem ser observados durante, ou logo após, a infusão de irinotecano, 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 contra-indicada clinicamente). A definição do uso dessa medicação cabe ao médico que está acompanhando o paciente.

Extravasamento: embora Camptosar® 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 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 irinotecano.

Hematológico: o irinotecano frequentemente causa diminuição do número de células do sistema de defesa do organismo e anemia, inclusive graves, devendo ser evitada em pacientes com insuficiência aguda grave da medula óssea (local onde há 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 do número dos neutrófilos, células sanguíneas responsáveis pela função de defesa) foi significativamente maior em pacientes que haviam recebido previamente irradiação pélvica/abdominal do que naqueles que não haviam recebido tal irradiação.

Neutropenia febril (pacientes com diminuição do número de neutrófilos que evoluíram com febre como sinal infeccioso) ocorreu em menos de 10% dos pacientes nos estudos clínicos. Mortes devido à sepse após neutropenia grave foram relatadas em pacientes tratados com Camptosar®. A terapia com Camptosar® deve ser temporariamente descontinuada caso ocorra neutropenia febril ou se a contagem absoluta de neutrófilos cair abaixo de $1000/\text{mm}^3$. A dose do produto deve ser reduzida no caso de ocorrência de neutropenia não-febril clinicamente significativa.

Pacientes com atividade de UGT1A1 reduzida: dados de uma revisão de estudos indicaram que indivíduos com síndrome Crigler-Najjar (tipos 1 e 2) ou aqueles considerados homozigóticos (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 Camptosar®. A relação entre o genótipo (o que está definido nos genes de cada pessoa) UGT1A1 e a indução de diarreia pelo Camptosar® 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 Camptosar® 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, inclusive reações anafilática/anafilactóide graves (reação alérgica grave que pode levar à dificuldade de respirar).

Efeitos imunossupressores/ Aumento da suscetibilidade a infecções: a administração de vacinas com microorganismos vivos ou atenuados em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos, incluindo Camptosar®, pode resultar em infecções graves ou fatais. A vacinação com vacinas contendo microorganismos vivos deve ser evitada em pacientes recebendo Camptosar®. As vacinas com microorganismos 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 (processo infeccioso que gera resposta inflamatória/defesa intensa, levando ao 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 irinotecano. 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 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 demonstrou 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.

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, que são responsáveis pelo equilíbrio químico do nosso organismo), através de soro caseiro ou preparações semelhantes. Se os pacientes apresentarem íleo paralítico (parada dos movimentos intestinais), febre ou neutropenia (queda do número dos neutrófilos, células sanguíneas de defesa) 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 antidiarréica. Se ocorrer diarreia grave a administração de Camptosar® 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 Camptosar®.

Náuseas e vômitos: Camptosar® é emetogênico (provoca vômito), 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 (medicamentos que combatem náusea e vômitos) pelo menos 30 minutos antes da infusão de Camptosar®. 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 a posição em pé) em pacientes com desidratação.

Renal: elevações dos níveis séricos de creatinina ou uréia (substâncias que marcam a função renal) foram observados. Ocorreram casos de insuficiência renal aguda (falha no funcionamento normal dos rins). 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 (série de alterações do organismo decorrentes da morte e destruição das células tumorais).

Respiratório: observou-se um tipo de dispneia (falta de ar); mas é desconhecido o quanto patologias preexistentes e/ou envolvimento pulmonar maligno (presença de tumor no pulmão) contribuem para o sintoma. Em estudos iniciais no Japão, pequena porcentagem dos pacientes evoluiu com uma síndrome pulmonar, com potencial de morte, que se apresenta através de dispneia, febre e de um padrão reticulonodular na radiografia de tórax. Porém, o quanto o 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. São fatores de risco para o desenvolvimento desta complicação: doenças pulmonares preexistentes, uso de fármacos pneumotóxicos (tóxicos para os pulmões), terapia de radiação e uso de fatores de estimulação de colônias (substâncias que agem na medula óssea estimulando a produção de células sanguíneas). Na presença de um ou mais destes fatores o paciente deve ser cuidadosamente monitorado quanto a sintomas respiratórios antes e durante a terapia com irinotecano.

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

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



Geriátrico: recomendações específicas de dosagem podem se aplicar a essa população e dependem do esquema utilizado (vide “Modo de Uso”).

Insuficiência Hepática: em pacientes com hiperbilirrubinemia (aumento dos níveis de bilirrubina) o risco de hematotoxicidade (toxicidade das células sanguíneas) é aumentado. 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 (supressão da função da medula óssea, órgão responsável pela produção das células sanguíneas) 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. 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 Camptosar®. 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 (formação de coagulo dentro de vaso sanguíneo), descontinuação do tratamento no primeiro ciclo e óbitos precoces em pacientes com *performance status* basal de 2, quando comparados a pacientes com *performance status* basal de 0 ou 1.

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

Uso durante a Gravidez

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

Camptosar® é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, 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 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 Camptosar® 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 Camptosar®, e aconselhados a não dirigir ou operar máquinas se estes sintomas ocorrerem (vide “Advertências”).

Precauções

Vide “Advertências”.

Interações Medicamentosas

- *bloqueadores neuromusculares*: a interação entre irinotecano e bloqueadores neuromusculares não pode ser descartada, uma vez que o irinotecano tem atividade anticolinesterase (bloqueio da ação da enzima acetilcolina capaz de destruir neurotransmissor que controla funções orgânicas reflexas, de interação com o meio, como sudorese, salivação, etc). Fármacos com esta mesma atividade podem prolongar o efeito neuromuscular da suxametônio e o bloqueio neuromuscular (bloqueio da interação entre nervo e músculos) de fármacos não-despolarizantes (que agem através da alteração da carga elétrica da membrana celular) podem ser antagonizados (impedido de ocorrer).

- *agentes antineoplásicos*: eventos de Camptosar®, como a mielossupressão e a diarreia, podem ser exacerbados 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 Camptosar®, 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 oportunistas graves e nenhuma complicação foi especificamente atribuída à linfocitopenia.

Foi também relatada hiperglicemia (concentração elevada de glicose no sangue, especialmente em referências aos níveis de jejum) em pacientes com um histórico de *diabetes mellitus* ou evidência de intolerância à glicose previamente à administração de Camptosar®. É provável que a dexametasona, aplicada como profilaxia antiemética, possa ter contribuído para o surgimento de hiperglicemia em alguns pacientes.

- *proclorperazina*: a incidência de acatisia (condição psicomotora onde o paciente sente uma grande dificuldade em permanecer parado, sentado ou imóvel) nos estudos clínicos, em esquema de doses semanais, foi um pouco maior (8,5%, 4/47 pacientes) quando se administrou proclorperazina no mesmo dia que Camptosar®, do que quando esses fármacos 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 piorem a incidência ou gravidade da diarreia.

- *diuréticos*: desidratação secundária a vômitos e/ou diarreia pode ser induzida pelo irinotecano. O médico pode considerar a suspensão do diurético durante o tratamento com o irinotecano e durante períodos de vômitos e diarreia ativos.

- *anticonvulsivantes*: a co-administração de fármacos anticonvulsivantes indutores do CYP3A (medicações que previnem a ocorrência de convulsões que são metabolizadas no fígado, que tem sua função estimulada, aumentando a metabolização de todas as substâncias que são metabolizadas nesse órgão) (por ex.: carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína) resultam numa 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 irinotecano.

- *cetoconazol*: o *clearance* (eliminação) 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 Camptosar® 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*: 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. Médicos devem levar isto em consideração quando co-administrar estes fármacos.

- *bevacizumabe*: a administração de Camptosar® juntamente com bevacizumabe pode aumentar a concentração do metabólito ativo (substância ativa) do Camptosar®.

- *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.

NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS CONTROLADOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS.

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

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.

MODO DE USO

Camptosar® (cloridrato de irinotecano tri-hidratado) apresenta-se na forma de um líquido levemente amarelado.

O produto apresenta odor característico.

Precauções no Preparo e Administração

Camptosar® deve ser preparado exclusivamente por um profissional habilitado.

Posologia

Cada mL da solução injetável de Camptosar® contém 20 mg de cloridrato de irinotecano tri-hidratado equivalente a 17,33 mg de irinotecano.



Todas as doses de Camptosar® devem ser administradas em infusão intravenosa ao longo de 30 a 90 minutos.

Camptosar® 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.

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.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR, OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram observadas durante os estudos clínicos 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:

<i>Gastrointestinal</i>	diarreia tardia, náusea, vômitos, diarreia precoce, dor/cólicas abdominais, anorexia, estomatite
<i>Hematológico</i>	leucopenia, anemia, neutropenia
<i>Geral</i>	astenia, febre
<i>Metabólico e Nutricional</i>	perda de peso, desidratação
<i>Dermatológico</i>	alopecia
<i>Cardiovascular</i>	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.

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



Porcentagem de Pacientes que Apresentaram Eventos Adversos de Grau 3 e 4 nos Estudos Comparativos do Tratamento com uma Dose de irinotecano a Cada 3 Semanas¹:

	Estudo 1		Estudo 2	
	irinotecano (n = 189)	Melhor tratamento de suporte (n = 90)	irinotecano (n = 127)	5-FU (n = 129)
Total de eventos adversos de grau 3 / 4	79	67	69	54
GASTRINTESTINAL				
Diarreia	22	6	22	11
Vômitos	14	8	14	5
Náuseas	14	3	11	4
Dor abdominal	14	16	9	8
Obstipação	10	8	8	6
Anorexia	5	7	6	4
Mucosite	2	1	2	5
HEMATOLÓGICO				
Leucopenia/neutropenia	22	0	14	2
Anemia	7	6	6	3
Hemorragia	5	3	1	3
Trombocitopenia	1	0	4	2
Infecção sem neutropenia de grau 3 / 4	8	3	1	4
Infecção com neutropenia de grau 3 / 4	1	0	2	0
Febre sem neutropenia de grau 3 / 4	2	1	2	0
Febre com neutropenia de grau 3 / 4	2	0	4	2
GERAL				
Dor	19	22	17	13
Astenia	15	19	13	12
METABÓLICO e NUTRICIONAL				
Hepático ²	9	7	9	6
DERMATOLÓGICO				
Síndrome de mão e pé	0	0	0	5
Sinais cutâneos ³	2	0	1	3
RESPIRATÓRIO⁴	10	8	5	7
NEUROLÓGICO⁵	12	13	9	4
CARDIOVASCULAR⁶	9	3	4	2
OUTROS⁷	32	28	12	14

1 Gravidade dos eventos adversos baseada na NCI CTC (versão 1,0)

2 Hepático: inclui eventos como ascite e icterícia

3 Sinais cutâneos: incluem eventos como *rash*

4 Respiratório: inclui eventos como dispneia e tosse

5 Neurológico: inclui eventos como sonolência

6 Cardiovascular: inclui eventos como as arritmias, isquemia e disfunção cardíaca mecânica

7 Outros: inclui eventos como lesão acidental, hepatomegalia, síncope, vertigem e perda de peso

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:

<i>Gastrintestinal</i>	diarreia tardia, náusea, dor/cólicas abdominais
<i>Hematológico</i>	leucopenia, neutropenia
<i>Dermatológico</i>	alopecia

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

<i>Infecções e infestações</i>	Infecção
<i>Gastrintestinal</i>	vômitos, diarreia precoce, constipação, anorexia, mucosite
<i>Hematológico</i>	anemia, trombocitopenia
<i>Geral</i>	astenia, febre, dor
<i>Metabólico e Nutricional</i>	desidratação, hipovolemia
<i>Hepatobiliar</i>	bilirrubinemia
<i>Respiratório</i>	dispneia
<i>Laboratorial (investigativo)</i>	aumento da creatinina

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

<i>Infecções e infestações</i>	sepsis
<i>Gastrintestinal</i>	distúrbio retal, monilíase GI
<i>Geral</i>	calafrios, mal-estar, dor lombar
<i>Metabólico e Nutricional</i>	perda de peso, hipocalcemia, hipomagnesemia
<i>Dermatológico</i>	eritema (<i>rash</i>), sinais cutâneos
<i>Nervoso</i>	marcha anormal, confusão, cefaleia
<i>Cardiovascular</i>	hipotensão, síncope, distúrbios cardiovasculares
<i>Urogenital</i>	infecção do trato urinário
<i>Reprodutivo</i>	dor nas mamas
<i>Laboratorial (investigativo)</i>	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 (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

Cardíaco: foram observados casos de isquemia miocárdica após terapia com Camptosar® (cloridrato de irinotecano tri-hidratado) predominantemente em pacientes com doença cardíaca de base, outros fatores de risco conhecidos para doença cardíaca ou quimioterapia citotóxica.

Gastrintestinal: foram relatados casos infrequentes de obstrução intestinal, íleo paralítico, magacólon ou hemorragia gastrintestinal, e raros casos de colite (inflamação do intestino grosso, cólon), incluindo tiflíte e colite isquêmica (alteração do intestino grosso devido a falta de irrigação sanguínea) 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 gastrointestinal grave (desidratação por diarreia).

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.

Sistema Imune: foram relatadas reações de hipersensibilidade, inclusive reações graves anafiláticas ou anafilatóides (vide "Riscos do Medicamento – Advertências").

Músculo-esquelético: efeitos precoces tais como contração muscular ou cãibra e parestesia (sensação de formigamento) foram relatados.

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

Respiratório, torácico e mediastinal: doença pulmonar intersticial presente como infiltrados pulmonares são incomuns durante terapia com irinotecano. Efeitos precoces tais como dispneia foram relatados (vide "Riscos do Medicamento – Advertências"). Soluços também foram relatados.

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

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Em estudos realizados, 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. 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.

Caso ocorra superdose do medicamento, procure auxílio médico imediatamente.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

Camptosar® (cloridrato de irinotecano tri-hidratado) 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.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.



PARTE III

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0216.0147

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

Número do lote e data de fabricação: vide embalagem externa.

Fabricado e Embalado por:

Pfizer (Perth) Pty Ltd,
Bentley - Austrália.

Registrado, Importado e Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.
Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555
CEP 07112-070 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Marca sob licença de:
Yakult Honsha Co. Ltd.

Produto sob licença de:
Daiichi Pharmaceutical Company Ltd.

Fale Pfizer 0800-7701575
www.pfizer.com.br

CAMSUI_04

