

# Irenax™ cloridrato de irinotecano

## FORMAS FARMACÉUTICAS E APRESENTAÇÕES

Solução injetável para infusão intravenosa. Embalagem com 1 frasco-ampola de 5 mL.

Cada mL da solução injetável de Irenax™ contém 20 mg de cloridrato de irinotecano (sal trihidratado).

## VIA INFUSÃO INTRAVENOSA

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

**Cada frasco-ampola de 5 mL contém:**
cloridrato de irinotecano trihidratado \*.....100 mg
\*(equivalente a 92 mg de cloridrato de irinotecano)
excipientes q.s.p.....1 frasco ampola
(ácido láctico, sorbitol, água para injetáveis)

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Farmacodinâmica

O **Irenax™** (cloridrato de irinotecano), é um agente antineoplásico da classe dos inibidores da topoisomerase I, que contém na formulação o irinotecano, um derivado semi-sintético da camptotecina, um alcalóide extraído de vegetais, como por exemplo, a *Camptotheca acuminata*. O composto é moderadamente solúvel em água e solventes orgânicos. O irinotecano pertence a uma classe das camptotecinas, agentes quimioterápicos citotóxicos com um mecanismo de ação singular, eles interagem especificamente com a enzima topoisomerase I inibindo-a.

As topoisomerases são enzimas que mantêm a conformação tridimensional adequada do DNA através da indução reversível da quebra da cadeia simples. O irinotecano e seu metabólito ativo SN-38 ligam-se ao complexo DNA-topoisomerase I e impede a religação dessa cadeia simples. Os dados atuais sugerem que a citotoxicidade do irinotecano deve-se ao dano no DNA de cadeia dupla produzido durante a síntese do DNA (fase S), quando as enzimas de replicação do DNA interagem com o complexo tetramérico do irinotecano, ou do SN-38, com o DNA e com a topoisomerase I. As células de mamíferos não podem reparar eficientemente a quebra de cadeia dupla. O irinotecano é um precursor hidrossolúvel do metabólito lipofílico SN-38. A contribuição precisa do SN-38 para a atividade do irinotecano é desconhecida. O SN-38 é formado, a partir do irinotecano, por clivagem da ligação de 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. Noveenta e cinco por cento do SN-38 se liga às proteínas plasmáticas comparado a aproximadamente 50% do irinotecano.

Ambos, irinotecano e o SN-38, ocorrem sob forma ativa de lactona e sob forma inativa como ânion hidroxidácido. 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 hidroxidácido.

##### Farmacocinética

##### Absorção e distribuição

Após a infusão intravenosa do produto em humanos, as concentrações plasmáticas do irinotecano decaem de forma multixponencial, com uma meia-vida média de eliminação de cerca de 6 horas; sendo que a meia-vida 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 hidroxidácido estão em equilíbrio. Sobre a variação da dose recomendada de 50 a 350 mg/m², a AUC do 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 produto.

Os parâmetros farmacocinéticos para o irinotecano e para o SN-38 após infusões de cloridrato de irinotecano de 90 minutos de duração, em níveis de dosagem de 125 a 340 mg/m², foram determinados em dois estudos conduzidos em pacientes com tumores sólidos e encontram-se resumidos na tabela 1:

**Tabela 1 - Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos Médios (± Desvio Padrão) do irinotecano e do SN-38 em Pacientes com Tumores Sólidos**

Dose (mg/m²)	irinotecano				SN-38			
	C <sub>máx</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	V <sub>áreg</sub> (L/m²)	CL (L/h/m²)	C <sub>máx</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
125 (N=64)	1.660 ± 797	10.220 ± 3.270	5,8 <sup>a</sup> ± 0,7	110 ± 48,5	13,3 ± 6,01	26,3 ± 11,9	229 ± 108	10,4 <sup>a</sup> ± 3,1
340 (N=6)	3.392 ± 874	20.604 ± 6.027	11,7 <sup>a</sup> ± 1,0	234 ± 69,6	13,9 ± 4,00	56,0 ± 28,2	474 ± 245	21,0 <sup>b</sup> ± 4,3

C<sub>máx</sub> - Concentração plasmática máxima.

AUC<sub>0-24</sub> - Área sob a curva tempo-concentração plasmática do intervalo de 0 a 24 horas após o término da infusão de 90 minutos.

V<sub>áreg</sub> - Volume de distribuição.

CL - Depuração sistêmica total.

<sup>a</sup> - amostras do plasma coletadas por 24 horas após o término da infusão de 90 minutos.

<sup>b</sup> - amostras do plasma coletadas por 48 horas após o término da infusão de 90 minutos. Devido ao longo período de coleta, esses valores refletem de maneira mais exata as meias-vidas terminais de eliminação do irinotecano e do SN-38.

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 é de ambos é o albumina.

##### Metabolismo e Excreção

A conversão metabólica do irinotecano em metabólito ativo SN-38, é mediada pelas enzimas carboxilesterase e ocorre principalmente no fígado. O SN-38 é conjugado formando um metabólito glicuronídeo (SN-38-glicuronídeo).

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 cloridrato de irinotecano, em dois pacientes, variou de aproximadamente 25% (100 mg/m²) a 50% (300 mg/m²).

##### Populações Especiais

##### Pacientes Idosos

A meia-vida terminal do irinotecano foi de 6,0 horas em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos e de 5,5 horas em pacientes abaixo de 65 anos de idade. A área sob curva [AUC<sub>0-24</sub>], normalizada para a dose, para o SN-38, em pacientes com pelo menos 65 anos de idade, foi 11% superior a AUC<sub>0-24</sub> determinada em pacientes com menos de 65 anos de idade. Não é recomendado a mudança na dose e na administração de irinotecano para pacientes geriátricos.

A farmacocinética do irinotecano administrada uma vez a cada 3 semanas não foi estudada na população geriátrica. Uma menor dose inicial é recomendada a pacientes com mais de 70 anos de idade, baseada na toxicidade clínica com esse esquema [vide “Posologia”].

##### Crianças

Parâmetros farmacocinéticos do irinotecano e do SN-38 foram determinados em 2 estudos pediátricos de 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 comparável a de adultos. Os valores para a AUC do SN-38 dose-normalizada foram comparáveis entre adultos e crianças. 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 [vide “Advertências - Populações Especiais”].

##### Sexo

A farmacocinética do irinotecano não parece ser influenciada pelo sexo.

##### Raça

A influência potencial 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 “Posologia”].

##### Insuficiência renal

Não foi avaliada a influência da insuficiência renal sobre a farmacocinética do irinotecano [vide “Posologia - Pacientes com Insuficiência Renal”].

## Dados de Segurança Pré-Clinicos

##### Toxicologia

A toxicidade aguda intravenosa do 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 o irinotecano afeta tecidos com rápida proliferação celular (medula óssea, epitélio intestinal, timo, baço, nodos linfáticos e testículos).

Espécie	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Camundongo	132-134
Ratos	84-85
Cães	40-80

##### Carcinogênese e Mutagênese

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade a 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<sub>máx</sub> 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 não 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 reodores na dose de 20 mg/kg (que, em estudos separados, produziu uma C<sub>máx</sub> e uma AUC 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<sub>máx</sub> e uma AUC 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 <sup>14</sup>C-irinotecano atravessa a placenta de ratas após administração intravenosa de 10 mg/kg (que, em estudos separados produziu uma C<sub>máx</sub> e AUC para o irinotecano cerca de 3 e 0,5 vezes, respectivamente, aos valores correspondentes em pacientes recebendo 125 mg/m²). O irinotecano foi teratogênic o em ratos com doses maiores que 1,2 mg/kg/dia (que, em estudos separados produziu C<sub>máx</sub> 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.

##### RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Câncer colo-retal

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.

*Tratamento de 1ª linha em combinação com 5-FU/LV:*

Dois estudos fase II, randomizados, multicêntricos, 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. A tabela abaixo destaca os principais resultados de eficácia:

**Tabela 2: Resultados de Eficácia: Esquema de Dosagem Semanal**

	Estudo 1		Estudo 2	
	irinotecano + 5-FU/LV em “bolus” semanalmente, x 4, a cada 6 semanas	5-FU/LV em “bolus” diariamente, x 5, a cada 4 semanas	irinotecano + 5-FU/LV infusional	5-FU/LV infusional
Nº de pacientes	231	226	198	187
Resposta Objetiva Tumoral Confirmada (%)	39 (p < 0,0001)	21	35 (p < 0,0005)	22
Tempo para Progressão do Tumor Mediano (meses)	7,0 (p = 0,004)	4,3	6,7 (p < 0,001)	4,4
Sobrevida Mediana (meses)	14,8 (p < 0,05)	12,6	17,4 (p < 0,05)	14,1

*Tratamento de 2ª linha para doença recorrente ou progressiva após tratamento baseado em 5-FU/LV:*

##### Dados de dosagem semanal

Dois 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 e não forneceram informações sobre o benefício clínico atual, como os efeitos sobre a sobrevida e sintomas relacionados à doença. Em todos os estudos, 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 foram observadas 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.

##### Esquema de dosagem semanal

Dois estudos multicêntricos e randomizados suportam o uso de irinotecano no esquema a cada 3 semanas em pacientes com câncer colo-retal metastático que ocorreu ou progrediu após tratamento com 5-FU/LV. No primeiro estudo, o tratamento de 2ª linha com irinotecano + Melhoras Cuidados de Suporte (MCS) foi comparado com o 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 o 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 o 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.

##### Câncer de pulmão

##### 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 do 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.

##### 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 avaliados 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.

##### 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.

##### 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; 20 RP) 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.

##### INDICAÇÕES

**Irenax™** 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 recedido 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.

**Irenax™** está indicado para tratamento como agente único de pacientes com:

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

##### CONTRA-INDICAÇÕES

***Irenax™** é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula (vide “Advertências - Reações de Hipersensibilidade”).*

##### MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Conservar o medicamento 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. Modo de usar: vide “Posologia”.

##### POSOLOGIA

Cada mL da solução injetável de **Irenax™** contém 20 mg de cloridrato de irinotecano (sal trihidratado).

Todas as doses de **Irenax™** devem ser administradas em infusão intravenosa ao longo de 30 a 90 minutos.

##### A) Tratamento da neoplasia colo-retal

##### Esquemas posológicos como agente único

Esquemas posológicos como agente único foram extensivamente estudados na neoplasia colo-retal metastática.

##### Dose Inicial

*Esquema posológico semanal:* a dose inicial recomendada de **Irenax™** 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: idade de 65 anos ou mais, radioterapia extensa anterior, *performance status* de 2, níveis aumentados de bilirrubina ou neoplasia gástrica.

O esquema de tratamento recomendado (um ciclo terapêutico) é de 125 mg/m², administrados 1 vez por semana durante 4 semanas, seguido de um período de descanso de 2 semanas. Em seguida, os ciclos terapêuticos adicionais podem ser repetidos a cada 6 semanas (4 semanas em terapia, seguido de 2 semanas sem terapia). 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 5].

*Esquema posológico de 1 vez a cada 2 semanas:* a dose inicial usual recomendada de **Irenax™** 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 extenso 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 **Irenax™** 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 5).

Desde que o paciente não desenvolva um efeito tóxico intolerável, o tratamento com ciclos terapêuticos adicionais de **Irenax™** 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 3 e 4):

##### Tabela 3 - Esquema posológico como agente único:

Concentração de bilirrubina sérica total	Concentração sérica TGO/TGP	Dose inicial (mg/m²)
1,5-3,0 x PRAN	≤ 5,0 x PRAN	60
3,1-5,0 x PRAN	≤ 5,0 x PRAN	50
<1,5 x PRAN	5,1-20,0 x PRAN	60
1,5-5,0 x PRAN	5,1-20,0 x PRAN	40

\* PRAN - Padrão de Referência Acima do Normal.

##### Tabela 4 - Esquema posológico de 1 vez a cada 3 semanas:

Concentração de bilirrubina sérica total	Dose inicial (mg/m²)
1,5-3,0 x PRAN	200
> 3,0 x PRAN	Não recomendado <sup>a</sup>

<sup>a</sup> As modificações da dose referem-se ao 5FU e irinotecano; a dose de folinato de cálcio permanece fixa em 20 mg/m² (não ajustada).

<sup>b</sup> Critérios de Toxicidade Comuns da *National Cancer Institute*.

<sup>c</sup> Refere-se à dose inicial utilizada no ciclo anterior.

<sup>d</sup> irinotecano: reduções do nível da dose = decréscimos de 25 mg/m²; 5FU: reduções do nível da dose = decréscimos de 100 mg/m².

<sup>e</sup> Pré-tratamento.

<sup>f</sup> Excluir alopecia, anorexia, astenia.

**Tabela 7 - Modificações da Dose no Início de Um Novo Ciclo do Esquema Combinado de cisplatina e Irinax™ (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 ≥ 1500/mm³ e a contagem das plaquetas ≥ 100.000/mm<sup>3</sup> 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 **Irinax™**.

Grau de Toxicidade do NCI <sup>a</sup>	cisplatina <sup>b</sup>	<b>Irinax™</b> <sup>c</sup>
<b>HEMATOLÓGICA</b>		
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 <sup>d</sup> , seps, trombocitopenia, exigindo transfusão	↓ 1 nível da dose	↓ 1 nível da dose
<b>NÃO-HEMATOLÓGICA</b>		
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 - 2,0 mg/dL	↓ 2 níveis da dose	Manter o nível da dose
> 2,0 mg/dL	Omitir a 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
<b>OUTRAS TOXICIDADES NÃO-HEMATOLÓGICAS</b>		
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

<sup>a</sup> Critérios de Toxicidade Comuns da *National Cancer Institute*.

<sup>b</sup> cisplatina: reduções do nível da dose = decréscimos de 7,5 mg/m².

<sup>c</sup> **Irinax™**: reduções do nível da dose = decréscimos de 10 mg/m².

<sup>d</sup> Neutropenia febril é definida como na versão 2 do CTC: temperatura ≥ 38,5°C concomitante com uma CAN < 1,0 x 10<sup>9</sup>/L.

**Tabela 8 - Modificações da Dose Durante Um Ciclo do Esquema Combinado de cisplatina e Irinax™ (mg/m²) - Com Base na Pior Toxicidade Observada no Ciclo Anterior**

Grau de Toxicidade do NCI <sup>a</sup>	cisplatina <sup>b</sup>	<b>Irinax™</b> <sup>c</sup>
<b>HEMATOLÓGICA</b>		
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 <sup>d</sup> , seps, trombocitopenia, exigindo transfusão	Omitir a dose	Omitir a dose
<b>NÃO-HEMATOLÓGICA</b>		
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 - 2,0 mg/dL	↓ 2 níveis da dose	Manter o nível da dose
> 2,0 mg/dL	Omitir a 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
<b>OUTRAS TOXICIDADES NÃO-HEMATOLÓGICAS</b>		
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

<sup>a</sup> Critérios de Toxicidade Comuns do *National Cancer Institute*.

<sup>b</sup> cisplatina: reduções do nível da dose = decréscimos de 7,5 mg/m².

<sup>c</sup> **Irinax™**: reduções do nível da dose = decréscimos de 10 mg/m².

<sup>d</sup> Neutropenia febril é definida como na versão 2 do CTC: temperatura ≥ 38,5°C concomitante com uma CAN < 1,0 x 10<sup>9</sup>/L.

**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 **Irinax™**. Recomenda-se a utilização de luvas. Caso a solução de **Irinax™** entre em contato com a pele, lave a pele imediata e cuidadosamente com água e sabão. Caso o produto entre em contato com membranas mucosas, enxágue cuidadosamente com água. Existem vários diretrizes publicadas a respeito do manuseio e descarte de agentes antineoplásicos. Deve-se inspecionar visualmente o conteúdo do frasco-ampola quanto à presença de material particulado e coloração, antes da administração, e repelir essa inspeção no momento da transferência da solução do frasco-ampola para a seringa.

**Preparo e Estabilidade da Solução para Infusão**

**Irinax™** deve ser diluído antes da infusão. O produto deve ser diluído, de preferência, em soro glicosado a 5% USP ou solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% USP, 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 (entre 15 e 30°C) e em luz ambiente fluorescente. As soluções diluídas em soro glicosado a 5% USP, mantidas sob refrigeração (aproximadamente de 2 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% USP, devido à baixa e esporádica incidência de material particulado visível. Deve-se evitar o congelamento do produto e de soluções contendo **Irinax™**, uma vez que pode ocorrer precipitação do fármaco. Devido à possível contaminação microbiana durante a diluição, recomenda-se a utilização da solução preparada dentro de 24 horas, quando mantida sob refrigeração (2 a 8°C), ou dentro de 6 horas, caso mantida em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Não se deve adicionar outros fármacos à solução de infusão.

**Cuidados Especiais de Manuseio e Armazenamento**

O frasco-ampola de **Irinax™** é acondicionado em um suporte 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 suporte. Se estiver danificado, incinerar a embalagem sem abri-la.

**Irinax™** deve ser armazenado sob 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 sua utilização. O medicamento não deve ser congelado, mesmo quando diluído. Descartar devidamente qualquer solução não utilizada.

**Incompatibilidades**

Outros fármacos não devem ser adicionados à solução preparada para infusão.

**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.

**ADVERTÊNCIAS**

**Administração:** **Irinax™** 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 **Irinax™** 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, diáforese, 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 **Irinax™**). Esses sintomas podem ser observados durante, ou logo após, a infusão 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 contra-indicada clinicamente).

**Extravasamento:** embora **Irinax™** 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 dos enzimas hepáticas de grau 3 ou 4 de acordo com os Critérios Comuns de Toxicidade da *National Cancer Institute* (NCI). Esses eventos ocorrem tipicamente em pacientes com metástases hepáticas conhecidas e não estão claramente relacionados ao irinotecano.

**Hematológico:** o irinotecano frequentemente causa neutropenia, leucopenia e anemia, inclusive graves, devendo ser evitada em pacientes com insuficiência aguda grave da medula óssea. A trombocitopenia grave é incomum. Nos estudos clínicos, a frequência de neutropenia grau 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 1,0 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 1,0 mg/dL. Não houve diferenças significativas na frequência de neutropenia grau 3 ou 4 por idade ou sexo (vide “Advertências - Uso em Pacientes Especiais - Insuficiência Hepática” e “Posologia”).

Neutropenia febril (neutropenia grau 4 NCI e febre grau ≥ 2) ocorreu em menos de 10% dos pacientes nos estudos clínicos. Mortes devido à sepsé após neutropenia grave foram relatadas em pacientes tratados com **Irinax™**. Complicações neutropênicas devem ser tratadas prontamente com suporte antibiótico. A terapia com **Irinax™** deve ser temporariamente descontinuada caso ocorra neutropenia febril ou se a contagem absoluta de neutrófilos cair abaixo de 1000/mm<sup>3</sup>. A dose do produto deve ser reduzida no caso de ocorrência de neutropenia não-febril clinicamente significativa (vide “Posologia - Recomendações para ajuste posológico”).

**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 seps, 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 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> que tiveram diarreia grau 3 ou 4, o tempo médio de duração de todo o episódio de diarreia foi de 7 dias. A frequência de diarreia tardia grau 2, 3 ou 4 por idade foi significativamente maior em pacientes ≥ 65 anos do que em pacientes < 65 anos de idade. 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 ileo 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 ileo 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 anti-diarreica. Se ocorrer diarreia tardia grau 2, 3 ou 4 (NCI), a administração de **Irinax™** deve ser descontinuada e retomada em dose reduzida assim que o paciente se recuperar (vide “Posologia”).

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

**Núseas e vômitos:** **Irinax™** é emetogênica, como os quadros de núseas 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 **Irinax™**. 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.

**Nerológica:** 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 à complicações infecciosas ou à desidratação, relacionada à náusea, vômitos ou diarreia. Há raros relatos de disfunção renal decorrente de síndrome de lise tumoral.

**Respiratória:** 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. Em estudos iniciais no Japão, pequena porcentagem dos pacientes evoluiu com uma síndrome pulmonar, com potencial risco de morte, que se apresenta através de dispnéia, febre e de um padrão reticulonodular na radiografia de tórax. Porém, o quanto o irinotecano contribui 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, terapia de radiação e uso de fatores de estimulação de colônia. 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 (vide “Propriedades Farmacocinéticas - Populações Especiais - Crianças”).

Em 2 estudos abertos, de braço único, cento e setenta crianças com tumores sólidos refratários receberam 50 mg/m<sup>2</sup> 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 rhabdomiomascoma não tratado previamente, receberam 20 mg/m<sup>2</sup> 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 hipocalcemia 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). Geriátrico: em pacientes acima de 65 anos há maior risco de diarreia tardia, exigindo mais cautela no tratamento.

Recomendações específicas sobre a dosagem para essa população dependem do esquema utilizado (vide “Posologia”).
**Insuficiência Hepática:** em pacientes com hiperbilirrubinemia, o clearance do irinotecano é diminuído (vide “Propriedades Farmacocinéticas - Populações Especiais”) 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 (vide “Posologia - Populações Especiais”). 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 e, dependendo do esquema preconizado, doses específicas podem ser necessárias (vide “Posologia”).

**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 “Posologia”). Pacientes com performance status de 3 ou 4 não devem receber **Irinax™**. 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 “Posologia”).

**Uso durante a Gravidez**

**Irinax™** pode causar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Estudos mostram que o irinotecano é teratogênico 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.

**Irinax™ 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 marcado em ratos, 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 **Irinax™** 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 **Irinax™**, e aconselhados a não dirigir ou operar máquinas se estes sintomas ocorrerem (vide “Advertências”).

**USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

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, fármacos com esta atividade podem prolongar o efeito neuromuscular da suxametônio e o bloqueio neuromuscular de fármacos não-despolarizantes podem ser antagonizados.

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

**Dexametasona:** foi relacionada linfocitopenia em pacientes em tratamento com **Irinax™**, 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 **Irinax™**. 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 nos estudos clínicos em esquema de doses semanais foi um pouco maior (8,5%, 4/47 pacientes) quando se administro proclorperazina no mesmo dia que **Irinax™**, 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 administrado como um pré-medicação para outras terapias quimioterápicos.

**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 (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 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 **Irinax™** 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.

**REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

**Estudos clínicos**

Dados de eventos adversos foram coletados e analisados extensivamente no programa de estudos clínicos de neoplasia colo-retal metastásica recorrente ou que progrediu depois de terapia baseada em 5-FU (segunda linha) e só apresentados a seguir (população de pacientes descrita a seguir). Espere-se que os eventos adversos ocorridos nas outras indicações sejam semelhantes aos ocorridos nos casos de tratamento de segunda linha de neoplasia colo-retal.

Estudos clínicos como agente único, 100 a 125 mg/m<sup>2</sup> em esquema de dose semanal

Em três estudos clínicos realizados nos EUA, 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 incluíam efeitos conhecidos do produto (mielossupressão, seplicemia 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 cloridrato de 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 cloridrato de 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.

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 9.

**Tabela 9 - Eventos Adversos Graus 1 a 4 NCI Relacionados ao Fármaco Observados em Mais de 10% dos Pacientes nos Estudos Clínicos:**

Gastrointestinal:	diarreia tardia, náusea, vômitos, diarreia precoce, dor/cólicas abdominais, anorexia, estomatite</
-------------------	--