

ZAVEDOS

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA

Pó liofilizado

5 mg e 10 mg



**Zavedos®
cloridrato de idarrubicina**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Zavedos®

Nome genérico: cloridrato de idarrubicina

APRESENTAÇÕES

Zavedos® pó liofilizado de 5 mg ou 10 mg em embalagens contendo 1 frasco-ampola.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL POR VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola de Zavedos® pó liofilizado contém 5 mg ou 10 mg de cloridrato de idarrubicina.

Excipiente: lactose monoidratada.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Zavedos® (cloridrato de idarrubicina) pó liofilizado é um agente antimitótico e citotóxico comumente utilizado em combinação em regimes quimioterápicos com outros agentes citotóxicos em esquemas quimioterápicos. Zavedos® é indicado para o tratamento das seguintes neoplasias:

- Leucemia não linfocítica aguda (LNLA) (também denominada muitas vezes por leucemia mieloide aguda (LMA)): em adultos para induzir remissão na terapia de primeira linha ou para induzir remissão em pacientes recidivantes ou resistentes.
- Leucemia linfocítica aguda (LLA): como tratamento de segunda linha em adultos e crianças.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ESTUDOS CLÍNICOS

Quatro estudos randomizados prospectivos, três nos EUA e um na Itália, foram conduzidos para comparar a eficácia e segurança de idarrubicina (IDR) com a de daunorrubicina (DNR), cada qual em combinação com citarabina, como tratamento de indução de pacientes adultos com leucemia mieloide aguda (AML) não tratados previamente. Estes dados são resumidos na tabela a seguir e demonstram taxas de remissão significativamente maiores para o regime de IDR em dois dos três estudos nos EUA e sobrevida total significativamente mais longa para o regime de IDR em dois dos três estudos nos EUA.

	Indução Posologia em mg/m ² - Ao dia por 3 Dias		Taxa de remissão completa, Todos pacientes randomizados		Sobrevida mediana (Dias) Todos pacientes randomizados	
	IDR	DNR	IDR	DNR	IDR	DNR
EUA (Estudos IND)						
1. MSKCC*	12b	50b	51/65+ (78%)	38/65 (58%)	508+ 435	
(Idade ≤ 60 anos)						
2. SEG**	12c	45c	76/111+ (69%)	65/119 (55%)	328 277	
(Idade ≥ 15 anos)						
3. Multicêntrico EUA	13c	45c	68/101 (67%)	66/113 (58%)	393+ 281	
(Idade ≥ 18 anos)						
Estrangeiro (Estudo não IND)						
GIMEMA***	12c	45c	49/124 (40%)	49/125 (39%)	87 169	
(Idade ≥ 55 anos)						

* Memorial Sloan Kettering Cancer Center

** Southeastern Cancer Study Group

*** Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adul

+ P total < 0,05, não ajustado para fatores prognósticos ou *endpoints* múltiplos

a Pacientes que tinham leucemia persistente após o primeiro ciclo de indução receberam um segundo ciclo

b bolus de 25 mg/m² de citarabina IV seguida por 200 mg/m² por dia x 5 dias por infusão contínua

c 100 mg/m² de citarabina por dia x 7 dias por infusão contínua



Não há consenso em relação a posologias opcionais a serem utilizadas para a consolidação; entretanto, as seguintes posologias de consolidação foram usadas nos ensaios controlados nos EUA. Os pacientes receberam a mesma dose de antraciclina para a consolidação como a utilizada para a indução.

Os Estudos 1 e 3 utilizaram 2 ciclos de tratamento de consolidação consistindo de 12 ou 13 mg/m² de idarrubicina por dia por 2 dias, respectivamente (ou 40 ou 45 mg/m² de DNR por dia por 2 dias) e citarabina ou 25 mg/m² por bolus IV seguido por 200 mg/m² por dia por infusão contínua por 4 dias (Estudo 1) ou 100 mg/m² por dia por 5 dias por infusão contínua (Estudo 3). Um período de descanso de 4 a 6 semanas é recomendado antes de iniciar a consolidação e entre os ciclos. A recuperação hematológica é mandatória antes do início de cada ciclo de consolidação.

O Estudo 2 utilizou 3 ciclos de consolidação, administrados em intervalos de 21 dias ou após a recuperação hematológica. Cada ciclo consistiu de 15 mg/m² de idarrubicina IV para 1 dose (ou 50 mg/m² de DNR IV para 1 dose), 100 mg/m² de citarabina a cada 12 horas por 10 doses e 100 mg/m² de 6-tioguanina oral para 10 doses. Em caso de mielossupressão grave, os ciclos seguintes eram dados com uma redução de 25% nas doses de todos os fármacos. Além disto, este estudo incluiu 4 ciclos de tratamento de manutenção (2 dias da mesma antraciclina que foi usada na indução e 5 dias de citarabina).

As toxicidades e a aplasia foram semelhantes durante a indução nos 2 braços nos estudos dos EUA, exceto para um aumento de mucosite no braço de IDR em um estudo. Durante a consolidação, a duração de aplasia no braço de IDR foi maior em todos os três estudos e a mucosite foi mais frequente em dois estudos. Durante a consolidação, as necessidades de transfusão foram maiores no braço de IDR nos dois estudos nos quais elas foram tabuladas e os pacientes nos braços de IDR no Estudo 3 passaram mais dias tomando antibióticos por via IV (o Estudo 3 utilizou uma dose maior de idarrubicina).

O benefício do tratamento de consolidação e de manutenção no prolongamento da duração da remissão e da sobrevida não é comprovado.

A manutenção intensiva com idarrubicina não é recomendada tendo em vista a toxicidade considerável (incluindo óbitos na remissão) apresentada pelos pacientes durante a fase de manutenção do Estudo 2.

Foi observada uma taxa de óbitos de indução em pacientes no braço de IDR no ensaio italiano. Como isto não foi observado em pacientes de idade semelhante nos ensaios nos EUA, pode-se especular que isto foi devido a uma diferença no nível de cuidados de suporte.

Referências Bibliográficas

Berman E *et al.* Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood*. 1991 Apr 15;77(8):1666-74.

Vogler WR *et al.* A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study. *J Clin Oncol*. 1992 Jul;10(7):1103-11.

Vogler RW *et al.* A Phase III trial comparing daunorubicin or idarubicin combined with cytosine arabinoside in acute myelogenous leukemia (AML). *Seminars in Oncology*. 1989 Feb.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A idarrubicina é um análogo da daunorrubicina que se intercala ao DNA, interage com a topoisomerase II e tem um efeito inibidor sobre a síntese do ácido nucleico. A falta do grupo metil na posição 4 da antraciclina proporciona um composto de elevada lipofilia que resulta em um aumento da captação celular quando comparado com a doxorrubicina e a daunorrubicina.

Idarrubicina mostrou possuir uma potência mais elevada em relação à daunorrubicina e eficácia contra a leucemia murina e linfomas por via IV e por via oral. Estudos *in vitro* em células humanas e murinas resistentes à antraciclina mostraram um grau mais baixo de resistência cruzada para a idarrubicina quando comparada com a doxorrubicina e a daunorrubicina. Estudos de cardiotoxicidade em animais evidenciaram que a idarrubicina tem



um índice terapêutico melhor do que a daunorrubicina e a doxorrubicina. O principal metabólito, idarrubicinol, mostrou *in vivo* e *in vitro*, atividade antitumoral em modelos experimentais. No rato, o idarrubicinol, administrado nas mesmas doses do fármaco inalterado, é claramente menos cardiotóxico do que a idarrubicina.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração IV em pacientes com funções renal e hepática normais, a idarrubicina é eliminada da circulação sanguínea com um $t_{1/2}$ plasmático terminal que varia entre 11 e 25 horas e é metabolizada amplamente em um metabólito ativo, idarrubicinol, que é eliminado mais lentamente com um $t_{1/2}$ plasmático que varia entre 41 e 69 horas. O medicamento é eliminado por excreção biliar e renal, na maior parte sob a forma de idarrubicinol.

Estudos das concentrações do medicamento nas células (células nucleadas do sangue e células da medula óssea) em pacientes com leucemia, mostraram que o pico das concentrações celulares de idarrubicina é alcançado alguns minutos após a injeção. As concentrações de idarrubicina e idarrubicinol nas células nucleadas do sangue e nas células da medula óssea são cem vezes maiores do que as concentrações plasmáticas. A velocidade de desaparecimento da idarrubicina no plasma e nas células foi quase comparável com uma vida média terminal de cerca de 15 horas. A vida média terminal do idarrubicinol foi de cerca de 72 horas.

Populações Especiais

Prejuízo na função hepática e renal

A farmacocinética da idarrubicina em pacientes com prejuízo da função hepática e/ou renal ainda não foi totalmente avaliada. Espera-se que em pacientes com disfunção hepática moderada a grave, o metabolismo da idarrubicina pode ser prejudicado levando a níveis sistêmicos elevados do fármaco. A distribuição da idarrubicina também pode ser afetada em pacientes com insuficiência renal. Portanto, deve-se considerar a redução da dose em pacientes com insuficiência hepática e/ou renal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e Item 5. Advertências e Precauções) e que a idarrubicina é contraindicada em pacientes com falência hepática e/ou renal grave (vide item 4. Contraindicações).

Pediátrico

A avaliação farmacocinética em 7 pacientes pediátricos, recebendo idarrubicina intravenosa em doses variando de 15 a 40 mg/m²/3 dias de curso de tratamento, mostrou uma meia-vida média de idarrubicina de 8,5 horas (entre 3,6 – 26,4 horas). O metabólito ativo, idarrubicinol, acumulado durante 3 dias de tratamento, apresentou uma meia-vida média de 43,7 horas (entre 27,8 -131 horas).

Dados de Segurança Pré-clínicos

A idarrubicina foi genotóxica na maioria dos testes *in vitro* ou *in vivo* realizados. A idarrubicina intravenosa foi carcinogênica, tóxica para órgãos reprodutivos e embriotóxica e teratogênica em ratos. Nenhum efeito notável nas mães ou na prole foi observado em ratos que receberam idarrubicina intravenosa durante os períodos peri e pós-natal com doses até 0,2 mg/kg/dia. Não se sabe se o fármaco é excretado no leite. A idarrubicina intravenosa, assim como outras antraciclinas e agentes citotóxicos, foi carcinogênica em ratos. Um estudo local de segurança em cachorros mostrou que o extravasamento do medicamento causa necrose tecidual.

A DL50 (valor médio) da idarrubicina intravenosa foi 4,4 mg/Kg para camundongos, 2,9 mg/Kg em ratos e 1,0 mg/Kg em cachorros. Os principais alvos após uma dose única foram o sistema hemolinfopoiético e, especialmente em cachorros, o trato gastrintestinal.

Os efeitos tóxicos após repetidas doses de idarrubicina intravenosa foram investigados em ratos e cães. Os principais alvos após administração intravenosa nas espécies estudadas foram o sistema hemolinfopoiético, o trato gastrintestinal, o fígado, o rim e os órgãos reprodutores masculino e feminino.

Com relação ao coração, estudos subagudos e de cardiotoxicidade indicaram que a idarrubicina intravenosa foi leve a moderadamente cardiotóxica apenas nas doses letais enquanto que a doxorrubicina e a daunorrubicina provocaram danos claros no miocárdio em doses não letais.



4. CONTRAINDICAÇÕES

Zavedos® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à idarrubicina ou a qualquer componente da fórmula, ou outras antraciclinas ou antracenedionas e àqueles pacientes com insuficiência renal e/ou hepática grave, a pacientes com insuficiência cardíaca grave ou que tenham tido infarto recentemente, a pacientes com arritmias graves, com mielossupressão persistente ou que já tenham feito tratamento anteriormente com dose cumulativa máxima com idarrubicina e/ou outras antraciclinas e antracenedionas (vide item 5. Advertências e Precauções), e a pacientes com infecções incontroláveis.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Zavedos® deve ser administrado apenas sob supervisão de médicos com experiência em quimioterapia citotóxica.

Os pacientes devem se recuperar de toxicidades agudas (tais como estomatite, neutropenia, trombocitopenia e infecções generalizadas) de tratamentos citotóxicos prévios antes de iniciarem o tratamento com Zavedos®.

Função Cardíaca

A cardiototoxicidade é um risco do tratamento com antraciclinas que pode se manifestar por eventos iniciais (isto é, agudos) ou tardios (isto é, retardados).

Eventos iniciais (agudos)

A cardiotoxicidade inicial da idarrubicina é constituída, principalmente, por taquicardia sinusal e/ou anormalidades eletrocardiográficas (ECG), como alterações não específicas de ST-T. Taquiarritmias, incluindo contrações ventriculares prematuras, taquicardia ventricular e bradicardia, assim como bloqueios átrio-ventriculares e de ramo foram também relatados. Esses efeitos, usualmente, não predizem desenvolvimento subsequente de cardiotoxicidade tardia, e são, raramente, de importância clínica, não devendo ser, geralmente, a razão para a interrupção do tratamento com Zavedos®.

Eventos tardios (retardados)

A cardiotoxicidade tardia usualmente se desenvolve posteriormente no curso da terapia com idarrubicina ou dentro de 2 a 3 meses após o término do tratamento, mas a ocorrência de eventos tardios vários meses ou anos após o término do tratamento também foi relatada. A cardiomiopatia tardia se manifesta pela redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e/ou sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), tais como dispneia, edema pulmonar, edema postural, cardiomegalia, hepatomegalia, oligúria, ascite, efusão pleural e ritmo de galope. Efeitos subagudos como pericardite/miocardite também foram relatados. ICC com risco de morte é a forma mais grave de cardiomiopatia induzida por antraciclinas e representa a toxicidade cumulativa limitante da dose do fármaco.

Os limites da dose cumulativa para idarrubicina IV ou oral não foram definidos. No entanto, cardiomiopatia relacionada à idarrubicina foi relatada em 5% dos pacientes que receberam doses cumulativas IV de 150 a 290 mg/m². Dados disponíveis de pacientes tratados com doses orais cumulativas totais de até 400 mg/m² sugerem uma baixa probabilidade de cardiotoxicidade.

A função cardíaca deve ser avaliada antes do paciente ser submetido ao tratamento com Zavedos® e deve ser monitorada durante a terapia para que se minimize o risco de ocorrência de insuficiência cardíaca grave. O risco pode ser diminuído pela monitoração regular da FEVE durante o tratamento, com interrupção imediata de Zavedos® ao primeiro sinal de disfunção. O método quantitativo apropriado para avaliações repetidas da função cardíaca (avaliação da FEVE) inclui cintilografia nuclear do coração (MUGA) ou ecocardiografia. A avaliação cardíaca basal com uma eletrocardiografia associada a uma cintilografia nuclear cardíaca ou a uma ecocardiografia é recomendada, especialmente para pacientes com fatores de risco aumentados para cardiotoxicidade. Determinações repetidas da FEVE pela cintilografia cardíaca ou pela ecocardiografia devem ser realizadas, particularmente com doses cumulativas mais altas de antraciclinas. A técnica utilizada na avaliação cardíaca deve ser consistente durante o acompanhamento.



Fatores de risco para toxicidade cardíaca incluem doença cardiovascular ativa ou não, radioterapia prévia ou concomitante em região mediastinal/pericardíaca, terapia prévia com outras antraciclinas ou antracenedionas e uso concomitante de outros fármacos com capacidade de reduzir a contratilidade cardíaca ou medicamentos cardiotóxicos (p. ex.: trastuzumabe). As antraciclinas, incluindo a idarrubicina, não devem ser administradas em associação a outros agentes cardiotóxicos a menos que a função cardíaca do paciente seja monitorada rigorosamente (vide item 6. Interações Medicamentosas). Pacientes recebendo antraciclinas após a interrupção do tratamento com outros agentes cardiotóxicos, especialmente aqueles com meias-vidas longas, tais como trastuzumabe, podem estar sob risco aumentado de desenvolver cardiotoxicidade. A meia-vida relatada do trastuzumabe é de aproximadamente 28 – 38 dias e pode persistir na circulação por até 27 semanas. Portanto, deve-se evitar terapia baseada em antraciclinas por até 27 semanas após a interrupção do tratamento com trastuzumabe, quando possível. Se antraciclinas foram utilizadas antes do tratamento, recomenda-se monitoramento cuidadoso da função cardíaca. A monitoração da função cardíaca deve ser particularmente rigorosa em pacientes recebendo altas doses cumulativas e naqueles com fatores de risco. No entanto, a cardiotoxicidade com a idarrubicina pode ocorrer em doses cumulativas mais baixas independentemente da presença de fatores de risco cardíacos.

Uma avaliação de longo prazo e periódica da função cardíaca deve ser feita em crianças já que demonstraram uma maior suscetibilidade à toxicidade cardíaca induzida pela antraciclina.

É provável que a toxicidade da idarrubicina e outras antraciclinas ou antracenedionas seja aditiva.

Toxicidade Hematológica

A idarrubicina é um potente supressor da medula óssea. Mielossupressão grave ocorrerá em todos os pacientes que recebem doses terapêuticas desse agente. O perfil hematológico deve ser avaliado antes e durante cada ciclo da terapia com Zavedos®, incluindo contagem diferencial dos glóbulos brancos. Leucopenia reversível, dependente da dose e/ou granulocitopenia (neutropenia) são as manifestações predominantes da toxicidade hematológica da idarrubicina, constituindo a toxicidade aguda limitante da dose mais comum desse fármaco. A leucopenia e a neutropenia são, geralmente, graves; trombocitopenia e anemia também podem ocorrer. As contagens de leucócitos e neutrófilos alcançam o nadir, geralmente, entre o 10º e 14º dia após a administração do fármaco, no entanto, as contagens celulares usualmente retornam a níveis normais durante a terceira semana. As consequências clínicas da mielossupressão grave incluem febre, infecções, sepse/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tecidual ou morte.

Leucemia secundária

Leucemia secundária, com ou sem fase pré-leucêmica, foi relatada em pacientes tratados com antraciclinas incluindo a idarrubicina. A leucemia secundária é mais comum quando tais fármacos são administrados em combinação com agentes antineoplásicos lesivos ao DNA, quando os pacientes foram pré-tratados intensivamente com fármacos citotóxicos ou quando as doses de antraciclinas foram aumentadas. Essas leucemias possuem um período de latência de 1 a 3 anos.

Gastrintestinal

A idarrubicina é emetigênica. A mucosite (principalmente estomatite, menos frequentemente esofagite) geralmente aparece no início do tratamento com o fármaco e, se grave, pode progredir em poucos dias para úlceras de mucosa. A maioria dos pacientes se recupera desse evento adverso até a terceira semana de terapia.

Ocasionalmente, episódios de eventos gastrintestinais sérios (como perfuração ou sangramento) foram observados em pacientes recebendo idarrubicina por via oral que possuíam leucemia aguda ou história de outras patologias ou que tinham recebido medicações que sabidamente levam a complicações gastrintestinais. Em pacientes com doença gastrintestinal ativa com risco aumentado de sangramento e/ou perfuração, o médico deve pesar o benefício da terapia oral com Zavedos® em relação ao risco.

Função hepática e/ou renal

Uma vez que a função hepática e/ou renal insuficiente pode afetar a distribuição da idarrubicina, a função do fígado e dos rins deve ser avaliada com os exames laboratoriais e clínicos convencionais (utilizando bilirrubina sérica e creatinina sérica como indicadores) antes e durante o tratamento. Em várias experiências clínicas de Fase III, o tratamento era contraindicado se os níveis séricos de bilirrubina e/ou creatinina excedessem 2 mg%. Com



outras antraciclinas, uma redução de 50% da dose é geralmente empregada se os níveis de bilirrubina e creatinina estiverem em torno de 1,2 – 2,0 mg% (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Efeitos no local de infusão

Fleboesclerose pode resultar da infusão do fármaco em vaso de pequeno calibre ou de infusões repetidas na mesma veia. Seguir os procedimentos de administração recomendados pode minimizar o risco de flebite/tromboflebite no local de infusão (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Extravasamento

O extravasamento de idarrubicina durante a administração intravenosa pode produzir dor local, lesões teciduais graves (vesicação, celulite grave) e necrose. Caso ocorram sinais ou sintomas de extravasamento durante a administração intravenosa de Zavedos®, a infusão do fármaco deve ser imediatamente interrompida.

Síndrome da Lise Tumoral

A idarrubicina pode induzir à hiperuricemias devido ao extenso catabolismo das purinas que acompanha a rápida lise de células neoplásicas induzida pelo fármaco (síndrome de lise tumoral). Níveis séricos de ácido úrico, potássio, cálcio, fosfato e creatinina devem ser avaliados após o tratamento inicial. Hidratação, alcalinização urinária e profilaxia com allopurinol para prevenir a hiperuricemias podem minimizar as complicações potenciais da síndrome de lise tumoral.

Efeitos Imunossupressantes /Aumento da Suscetibilidade à Infecções

A administração de vacinas com antígenos vivos ou atenuados em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos, incluindo a idarrubicina, pode resultar em infecções graves ou fatais. A vacinação com antígenos vivos deve ser evitada em pacientes recebendo idarrubicina. Vacinas com antígenos mortos ou inativos podem ser administradas, no entanto a resposta à vacina pode estar diminuída.

Outros

Assim como ocorre com outros agentes citotóxicos, tromboflebite e fenômenos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar, foram coincidentemente relatados com o uso de idarrubicina.

Fertilidade, gravidez e lactação

Zavedos® está classificado na categoria D de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Prejuízo na fertilidade

A idarrubicina pode induzir dano cromossômico em espermatozoides humanos. Por essa razão, homens submetidos a tratamento com Zavedos® devem utilizar métodos contraceptivos efetivos.

Gravidez

O potencial embriotóxico da idarrubicina foi demonstrado em estudos *in vitro* e *in vivo*. No entanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitarem a gravidez durante o tratamento. Zavedos® deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto. A paciente deve ser informada do dano potencial ao feto.

Lactação

Não se sabe se a idarrubicina ou seus metabólitos são excretados no leite humano.

As mães devem ser aconselhadas a não amamentar enquanto estiverem em quimioterapia com esse fármaco.



Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

O efeito da idarrubicina na habilidade de dirigir ou operar máquinas não foi avaliado sistematicamente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Zavedos® é um potente mielossupressor e esquemas combinados de quimioterapia que contêm outros agentes com ação similar podem levar à toxicidade aditiva, especialmente em relação a efeitos medulares/hematológicos e gastrintestinais (vide item 5. Advertências e Precauções). O uso de Zavedos® em combinação quimioterápica com outros fármacos potencialmente cardiotóxicos, assim como o uso concomitante de outros compostos cardioativos (por exemplo, bloqueadores do canal de cálcio), requer a monitoração da função cardíaca durante o tratamento.

Alterações na função hepática ou renal induzidas por terapias concomitantes podem afetar o metabolismo, a farmacocinética, a eficácia terapêutica e/ou toxicidade da idarrubicina (vide item 5. Advertências e Precauções).

Um efeito mielossupressor aditivo pode ocorrer quando radioterapia é administrada concomitantemente ou dentro de 2 a 3 semanas antes do tratamento com Zavedos®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Zavedos® pó liofilizado deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

A solução obtida após reconstituição pode ser conservada até 48 horas entre 2 e 8°C ou até 24 horas a temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Descartar devidamente qualquer solução não utilizada após a reconstituição.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: frasco-ampola de vidro incolor, contendo bolo ou massa liofilizada porosa vermelho-alaranjada. Solução Reconstituída (0,1% de cloridrato de idarrubicina em água para injetáveis): solução transparente e límpida, vermelha-laranja, livre de partículas visíveis de material estranho.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Preparo da solução

Para a reconstituição, o conteúdo do frasco-ampola de 5 mg será dissolvido com 5 mL de água para injeção e o conteúdo do frasco-ampola de 10 mg, com 10 mL de água para injeção. A solução resultante é hipotônica. Vide procedimento de administração descrito adiante (vide “Medidas de Proteção”).

Administração

Zavedos® deve ser administrado somente por via intravenosa e a solução reconstituída será administrada através de um sistema de flebóclise conectado a um frasco de solução de cloreto de sódio a 0,9% ou dextrose 5%. A duração da injeção deverá ser acima de 5-10 minutos. Uma injeção direta em *push* não é recomendada devido ao risco de extravasamento, que pode ocorrer mesmo na presença de retorno sanguíneo adequado à aspiração com a agulha (vide item 5. Advertências e Precauções).



Leucemia não linfocítica aguda (LNLA) / Leucemia mieloide aguda (LMA)

Em adultos com LNAL e LMA a dose recomendada é de 12 mg/m² IV diariamente durante 3 dias, associada com citarabina. Outro esquema de dosagem, como agente isolado e associado, é de 8 mg/m² IV diariamente durante 5 dias.

Leucemia linfocítica aguda (LLA)

Como agente isolado, a dose recomendada na LLA em adultos é de 12 mg/m² IV diariamente durante 3 dias. Em crianças com LLA a dose recomendada como agente único intravenoso é de 10 mg/m² diariamente durante 3 dias.

Modificação da Dose

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática ou Renal

Embora nenhuma recomendação específica possa ser feita baseada nos limitados dados disponíveis de pacientes com insuficiência hepática e/ou renal, reduções na dose devem ser consideradas em pacientes com níveis séricos de bilirrubina e/ou creatinina maiores que 2,0 mg% (vide item 5. Advertências e Precauções).

Zavedos® não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática e/ou renal grave.

Medidas de Proteção

O conteúdo do frasco-ampola encontra-se sob pressão negativa para tornar mínimo o risco de formação de aerossol durante a reconstituição: cuidado particular deverá ser tomado quando a agulha for inserida.

A inalação de qualquer aerossol produzido durante a reconstituição deve ser evitada.

As seguintes recomendações de proteção são fornecidas devido à natureza tóxica da substância:

- O pessoal deve ser treinado em boas técnicas de reconstituição e manuseio.
- Profissionais grávidas que manipulam este medicamento devem ser excluídas do trabalho.
- Pessoal manuseando Zavedos® deve utilizar equipamentos de proteção: óculos de proteção, avental e luvas e máscaras descartáveis.
- Uma área designada deve ser definida para reconstituição (preferencialmente sob sistema de fluxo laminar). A superfície de trabalho deve ser protegida por papel absorvente, descartável, recoberto com plástico na parte posterior.
- Todos os itens utilizados na reconstituição, administração ou limpeza, inclusive luvas, devem ser descartados em sacos para resíduos de alto risco e destinados a incineração por altas temperaturas.
- Respingos ou vazamentos devem ser tratados com solução diluída de hipoclorito de sódio (1% de cloro disponível), de preferência por adsorção e, depois, água.
- Todo material de limpeza deve ser descartado conforme indicado acima.
- O contato acidental com pele ou olhos deve ser tratado imediatamente através de copiosa lavagem com água, ou água e sabão, ou solução de bicarbonato de sódio; deve-se proporcionar atenção médica.
- No caso de contato com os olhos, levante a pálpebra e lave o olho afetado com quantidade abundante de água por 15 minutos. Então procure um médico para que seja feita uma avaliação.
- Sempre lave as mãos após remoção das luvas.
- Despreze qualquer solução não utilizada.

Incompatibilidades

A idarrubicina não deve ser misturada com outros fármacos. O contato com qualquer solução de pH alcalino deve ser evitado, pois resultará em degradação do fármaco. A idarrubicina não deve ser misturada com heparina devido à incompatibilidade química que pode levar à precipitação.



Estabilidade da solução reconstituída

A solução obtida após reconstituição pode ser conservada até 48 horas entre 2 e 8°C ou até 24 horas a temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Descartar devidamente qualquer solução não utilizada após a reconstituição.

Dose Omitida

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas (não listadas em ordem de frequência) foram relatadas em associação ao tratamento com Zavedos® (vide item 5. Advertências e Precauções):

Infecções e infestações: infecção, sepse/septicemia, infecção por fungo.

Neoplasias benignas, malignas e indefinidas: leucemia secundária (leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica).

Sangue e sistema linfático: anemia, leucopenia, neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, falência da medula óssea.

Sistema imunológico: anafilaxia.

Metabolismo e nutrição: anorexia, desidratação, hiperuricemias.

Cardíaco: bloqueio atrio-ventricular, bloqueio de ramo de feixes, insuficiência cardíaca congestiva, miocardite, pericardite, taquicardia sinus, taquiarritmias, infarto do miocárdio.

Vascular: hemorragia, calafrio, flebite, choque hemorrágico, tromboflebite, tromboembolismo, hipotensão, hemorragia cerebral.

Gastrintestinal/hepático: dor abdominal ou sensação de queimação, colite (incluindo enterocolite grave/enterocolite neutropênica com perfuração), diarreia, erosão/ulceração, esofagite, sangramento do trato gastrintestinal, mucosite/estomatite, náusea, vômito, falência hepática.

Pele e tecido subcutâneo: eritema acral, alopecia, hipersensibilidade da pele irradiada (*radiation recall reaction*), toxicidade local, *rash*/coceira, alterações na pele, hiperpigmentação da pele e unhas, urticária.

Renal e urinário: coloração vermelha da urina por 1-2 dias após administração. Nefropatia, falência renal, falência renal aguda.

Respiratório: síndrome respiratória aguda, tosse, pneumonia, fibrose pulmonar.

Geral e local da administração: febre, dor de cabeça, letargia, falência múltipla dos órgãos.

Investigação: redução assintomática na função de ejeção do ventrículo esquerdo, anormalidades no ECG, elevação de enzimas hepáticas e bilirrubina.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.



10. SUPERDOSE

Doses muito altas de idarrubicina podem causar toxicidade miocárdica aguda dentro de 24 horas e mielossupressão grave dentro de 1 ou 2 semanas. Insuficiência cardíaca tardia foi observada com as antraciclinas alguns meses após a superdosagem.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0174

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

Registrado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fabricado e embalado por:

Actavis Italy S.p.A.

Nerviano, Milão - Itália

Importado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

ZAVPOI_03





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15-set-2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15-set-2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• DIZERES LEGAIS	VP e VPS	- 5 MG PO LIOF INJ CT FA VD TRANS (REST HOSP) - 10 MG PO LIOF INJ CT FA VD TRANS (REST HOSP)
04-abr-2014	0256943144	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04-abr-2014	0256943144	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• RESULTADOS DE EFICÁCIA• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.• DIZERES LEGAIS	VP e VPS	- 5 MG PO LIOF INJ CT FA VD TRANS (REST HOSP) - 10 MG PO LIOF INJ CT FA VD TRANS (REST HOSP)