



Cardioxane®
500mg cloridrato de dexrazoxano
Pó liófilo – frasco ampola

CARDIOXANE®
cloridrato de dexrazoxano

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CARDIOXANE®
cloridrato de dexrazoxano

APRESENTAÇÃO

Pó liófilo injetável
500 mg em embalagem contendo 1 frasco-ampola.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

CARDIOXANE® 500mg:
Cada frasco-ampola contém 589 mg de cloridrato de dexrazoxano equivalente a 500 mg de dexrazoxano base.
Excipientes: ácido clorídrico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

CARDIOXANE® é indicado para a redução da incidência e gravidade das cardiomiopatias associadas com a administração da doxorubicina ou epirrubicina em pacientes sob tratamento quimioterápico. **CARDIOXANE® não está indicado para prevenir outros efeitos adversos da doxorubicina ou da epirrubicina além das cardiomiopatias, nem a cardiotoxicidade produzida por outros medicamentos oncológicos**

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Adultos

Em estudo multicêntrico randomizado fase III¹ observou-se o efeito de cardioproteção de CARDIOXANE® em pacientes com câncer metastático/avançado de mama tratados com antraciclina (doxorubicina e epirrubicina). O estudo 1 envolveu 164 pacientes previamente tratadas com antraciclina que receberam concomitantemente (n=85) cloridrato de dexrazoxano ou não (controle n=79).

Os resultados indicam que pacientes tratados com CARDIOXANE® tiveram uma significativa diminuição dos efeitos cardiotóxicos (39% sobre 13%, $P<0,001$) e uma menor incidência de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) (11% *versus* 1% $P<0,005$).

Os dados mostram que no grupo que recebeu CARDIOXANE®, 10 pacientes (13%, 95% CI, 6% a 22%) apresentaram efeitos cardiotóxicos contra 29 pacientes (39%, 95% CI 28% a 51%) do grupo controle, ou seja, houve uma redução de 68% do risco de eventos cardíacos com a administração concomitante de CARDIOXANE® (Figura 1A).

Também houve significativa redução nos casos de ICC nos pacientes tratados com CARDIOXANE® ($P=0,015$). Um paciente (1%, 95%CI, 0,032% a 7%) no grupo com CARDIOXANE® desenvolveu ICC (NYHA grade 2) e 8 pacientes (11%, 95% CI, 5% to 20%) no grupo controle (1NYHA grade 2, 3 NYHA grade 3 e 4, NYHA grade 4), ou seja, uma redução de 88% no risco de ICC (Figura 1B).

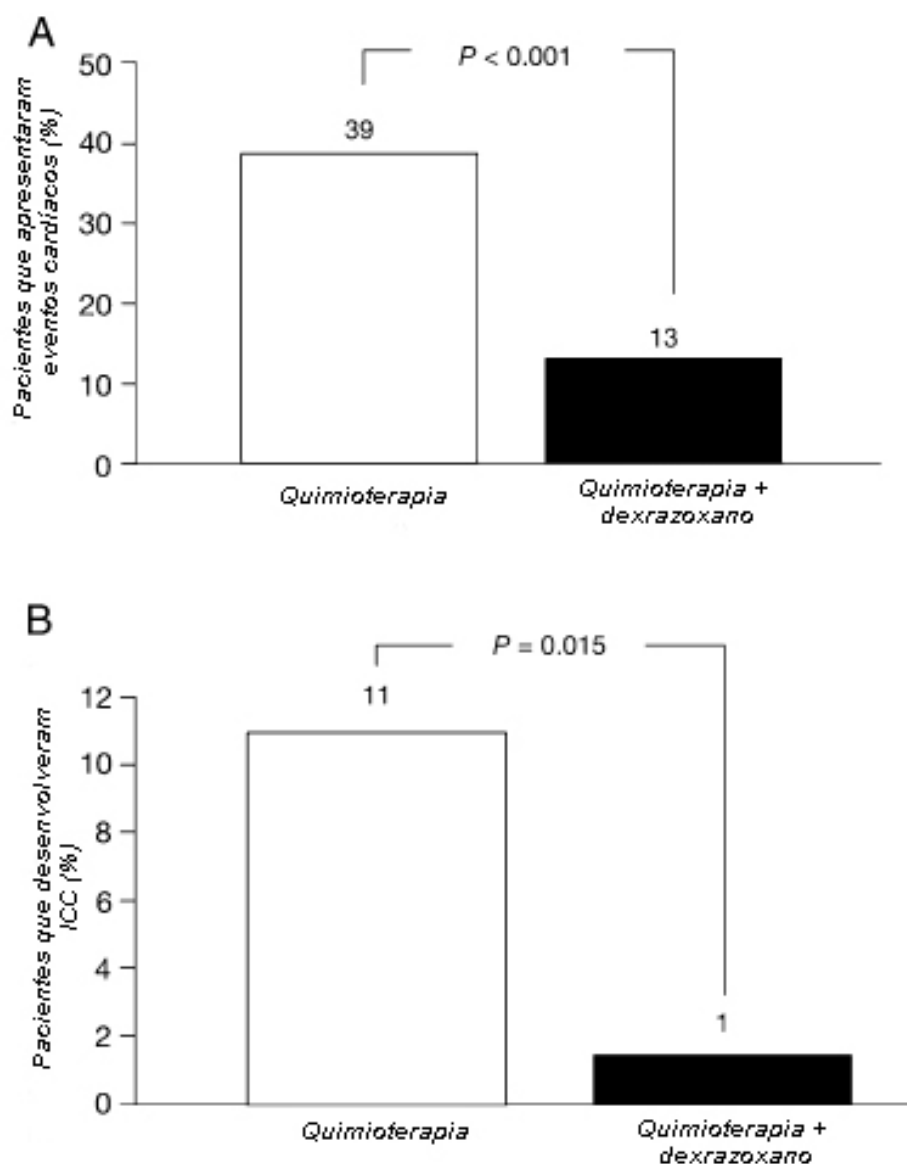


Figura 1: (A) Incidência de Efeitos Cardiotóxicos (B) Incidência de ICC

Pediatria

Em estudo realizado com crianças, o dexrazoxano também mostrou-se eficaz na redução da incidência e gravidade de cardiomiopatias associadas com a administração da doxorubicina. O estudo randomizado foi feito com 101 crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA) que receberam apenas doxorubicina (30 mg/m²) e 105 crianças que receberam dexrazoxano (300 mg/m²) imediatamente antes da administração de doxorubicina. Foram medidas as concentrações de troponina T cardíaca nesses pacientes (76 dos 101 pacientes do grupo que usou apenas doxorubicina e 82 dos 105 pacientes que receberam doxorubicina e dexrazoxano).

Ocorreram elevações da troponina T cardíaca em 35% dos pacientes. Pacientes tratados apenas com doxorubicina apresentaram 50% desse aumento. O grupo que recebeu doxorubicina e dexrazoxano, 21%. Níveis extremamente elevados foram observados em 32% do primeiro grupo e 10% no grupo que recebeu dexrazoxano.

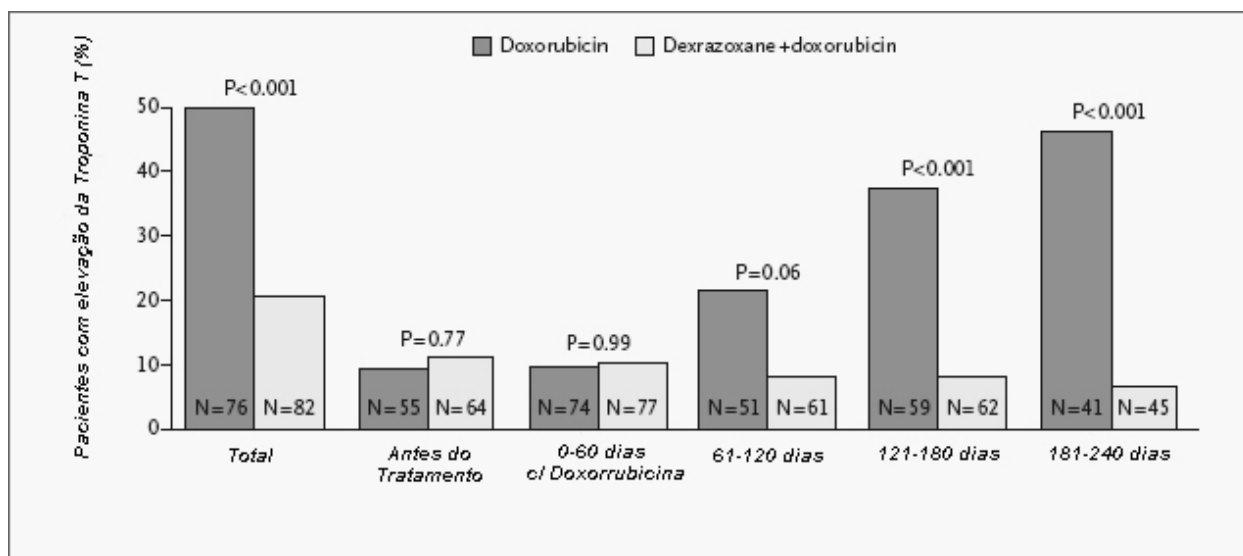


FIGURA 2: Porcentagem de pacientes com níveis elevados de Troponina T em vários estágios

A Figura 2 mostra a porcentagem de pacientes que apresentou níveis elevados de troponina T cardíaca durante todo o tratamento. Diferenças significativas entre os grupos aparecem a partir do 121º dia de tratamento.

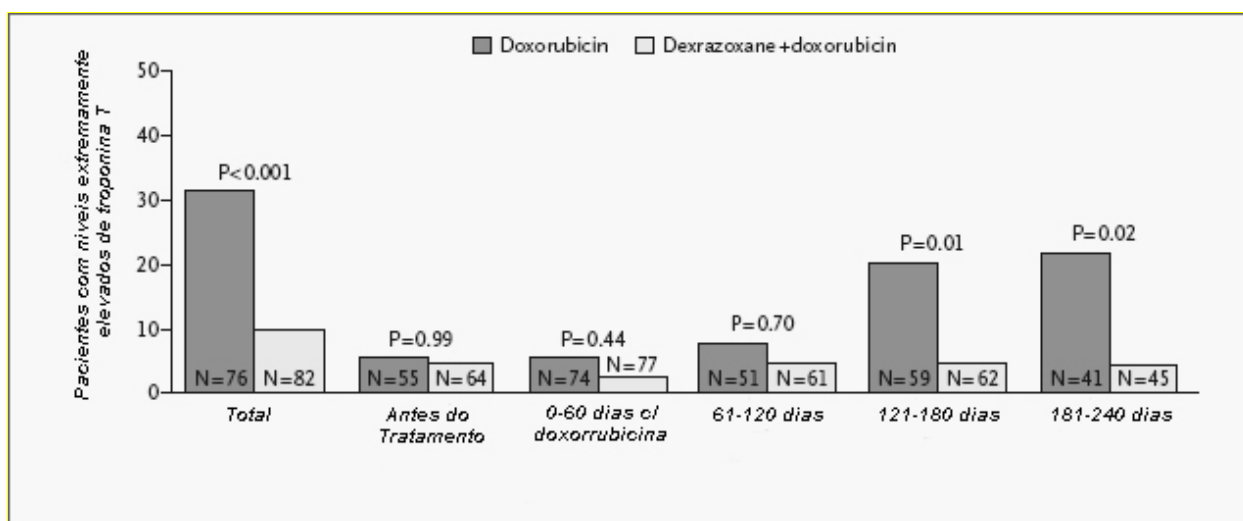


FIGURA 3: Porcentagem de pacientes com níveis extremamente elevados de Troponina T em vários estágios

A Figura 3 apresenta a mesma distribuição, porém com diferenças mais evidentes de níveis extremamente elevados de troponina T cardíaca. Através desse estudo conclui-se que o dexrazoxano previne ou reduz os efeitos cardiotoxícos em crianças que utilizaram doxorubicina, que se evidencia pela dosagem da troponina T cardíaca sem, no entanto, alterar a eficácia antitumoral da antraciclina.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

CARDIOXANE® é um fármaco cardioprotetor para uso simultâneo com a doxorubicina ou epirrubicina.

A denominação química do cloridrato de dexrazoxano é cloridrato de (S)-4,4'-(1-metil-1,2-etanedil) bis-2,6-piperazinediona, 4,4'-propilendil; é um derivado cíclico do EDTA (ácido etinildiaminotetracético), e apresenta potente ação quelante intracelular.

Propriedades Farmacodinâmicas

Importantes evidências sugerem que o efeito cardiotoxíco dose-dependente da doxorubicina pode ser atribuído à sobrecarga oxidativa dos radicais livres, cuja geração é mediada pelos íons ferro mediante a formação do complexo ferro-doxorubicina e consequente liberação dos radicais livres no músculo cardíaco, particularmente susceptível à ação lesiva dos mesmos.

A administração de CARDIOXANE® diminui os efeitos adversos da doxorubicina sobre o miocárdio, pois é capaz de atravessar rapidamente as membranas celulares, sofrendo hidrólise na fibra muscular cardíaca e transformando-se em um quelante de anel aberto, que estabelece ligações com os íons metálicos. A captação e sucessiva hidrólise de CARDIOXANE® protege o miocárdio da cardiotoxicidade da doxorubicina e epirrubicina, evitando a formação do complexo com Fe^{3+} e a liberação dos radicais livres reativos.

Como a ação terapêutica e os efeitos tóxicos desenvolvidos pela doxorubicina e epirubicina são mediadas por diferentes mecanismos, a presença de CARDIOXANE® não altera a eficácia antitumoral da destes fármacos.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética do CARDIOXANE® após a administração intravenosa pode ser adequadamente descrita como um modelo bicompartimental aberto, com eliminação de primeira ordem. Os valores médios de sua meia-vida alfa e beta são de aproximadamente 15 e 140 minutos, respectivamente.

A disposição cinética do dexrazoxano é dose-independente, obedecendo a uma relação linear entre as áreas sob as curvas concentração plasmática *versus* tempo, com doses administradas variando entre 60-900 mg/m². A concentração plasmática máxima média do dexrazoxano é de 36,5 µg/mL após 15 minutos de infusão de uma dose de 500 mg/m² de CARDIOXANE® administrados 15 a 30 minutos antes de uma dose de 50 mg/m² da doxorubicina.

Os importantes parâmetros farmacocinéticos do dexrazoxano encontram-se resumidos na tabela abaixo:

Dose doxorubicina (mg/m ²)	Dose Cardioxane (mg/m ²)	Número de pacientes	Meia-vida de Eliminação (h)	Depuração plasmática (L/h/m ²)	Depuração renal (L/h/m ²)	Volume de Distribuição no estado de equilíbrio (L/m ²)
50	500	10	2,5	7,88	3,35	22,4
60	600	5	2,1	6,25	-	22

O volume aparente de distribuição é de 1,1 L/kg. Após uma distribuição rápida nos tecidos (~ 0,2 a 0,3 horas), o dexrazoxano alcança um equilíbrio pós-distribuição dentro de duas a quatro horas, e as concentrações mais altas do fármaco inalterado e do produto de hidrólise aparecem no fígado e rins. A via de eliminação mais importante do fármaco é a urinária. A recuperação urinária total do dexrazoxano inalterado é da ordem de 40%. A depuração do fármaco pode diminuir em pacientes com baixo *clearance* de creatinina. O dexrazoxano não penetra no líquido cefalorraquidiano em quantidades clinicamente significativas.

Os estudos *in vitro* demonstraram que CARDIOXANE® não se apresenta significativamente ligado às proteínas plasmáticas: menos de 2% do dexrazoxano se acopla às mesmas. A farmacocinética do dexrazoxano ainda não foi avaliada em crianças e em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Um estudo cruzado realizado em pacientes com câncer demonstrou que não houve alteração significativa nos parâmetros farmacocinéticos da doxorubicina (50 mg/m²) e seu metabólito predominante, doxorubicinol, na presença do dexrazoxano (500 mg/m²).

4. CONTRAINDICAÇÕES

CARDIOXANE® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao cloreto de dexrazoxano e somente deve ser utilizado nos esquemas terapêuticos quimioterápicos com um citotático antracíclico (doxorubicina ou epirubicina).

Categoria de risco na gravidez: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A administração do dexrazoxano, assim como de outros fármacos citotóxicos, deve ser efetuada sob a cuidadosa orientação e acompanhamento de um médico com ampla experiência no manejo de medicamentos oncológicos.

Recomendam-se controles rotineiros da função hepática em pacientes que recebam dexrazoxano, pois foram reportadas alterações da função hepática após a administração de uma dose do dexrazoxano que exceda em 4 a 5 vezes a dose recomendada como cardioprotetor.

A insuficiência renal pode reduzir a fração de eliminação do dexrazoxano, portanto, os pacientes com função renal comprometida devem ser monitorados em relação à toxicidade hematológica.

Os pacientes devem ser submetidos a controle hematológico regular, particularmente durante os dois primeiros ciclos da terapia, para monitorizar o possível desenvolvimento de neutropenia e trombocitopenia.

Nos casos em que a neutropenia ou a plaquetopenia determinem a necessidade de modificar a dose da antraciclina, a relação risco/benefício da aplicação de dexrazoxano deve ser novamente avaliada e, caso necessário, o tratamento deverá ser interrompido. A leucopenia e a trombocitopenia desaparecem rapidamente após a interrupção do mesmo.

O uso combinado de dexrazoxane e quimioterapia pode acarretar em risco aumentado de tromboembolismo, sendo necessário monitoramento após exposições significativas.

O uso de CARDIOXANE® foi associado ao aumento de ferro sérico e à diminuição de zinco e cálcio séricos, devendo ser monitorizados periodicamente.

Pacientes recebendo CARDIOXANE® em associação à antraciclinas devem ter sua função cardíaca monitorizada para cardiotoxicidade, com ECG realizado antes de cada novo ciclo.

Para assegurar um efeito cardioprotetor máximo, é essencial que o tratamento com dexrazoxano se inicie desde a administração da primeira dose da doxorubicina/ epirubicina.

Categoria de risco na gravidez: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

A relação risco/benefício durante este período deve ser cuidadosamente avaliada devido ao potencial mutagênico, teratogênico e carcinogênico desta classe de medicamentos. Portanto, CARDIOXANE® não deve ser administrado a mulheres grávidas, durante a amamentação e a pacientes em idade fértil que não utilizem um método contraceptivo eficaz.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

É improvável que dexrazoxano afete a capacidade de dirigir ou utilizar máquinas, pois efeitos do fármaco sobre o sistema nervoso central não têm sido observados.

Carcinogênese, mutagênese

Os estudos realizados demonstraram que o fármaco possui atividade mutagênica e que a forma racêmica do dexrazoxano está associada ao desenvolvimento de tumores secundários após a administração prolongada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O dexrazoxano pode potencializar a toxicidade induzida pela quimioterapia ou radiação, requerendo um controle cuidadoso dos parâmetros hematológicos durante os primeiros ciclos do tratamento. Não são conhecidas incompatibilidades com outros fármacos ou materiais. No entanto, dexrazoxano não deve ser misturado a outros fármacos durante a infusão.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CARDIOXANE® deve ser conservado em temperatura ambiente (15° a 30°C), protegido da luz e da umidade.

Produto em sua embalagem fechada é válido por 24 meses.

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.

O pó liofilizado de CARDIOXANE® é estéril, apirogênico (livre de microrganismos), com aparência de pó branco ou amarelado.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

CARDIOXANE® deve ser administrado por infusão intravenosa rápida durante 15 minutos, aproximadamente meia hora antes da administração da antraciclina, a uma dose 20 vezes superior à dose equivalente de doxorubicina, ou a uma dose 10 vezes superior à dose equivalente de epirubicina.

Cuidados de Administração:

O conteúdo de cada frasco-ampola de CARDIOXANE® liofilizado deve ser reconstituído, sob condições assépticas, com 25,0 mL de água estéril para preparações injetáveis. O conteúdo se dissolverá em poucos minutos, sob agitação suave. A solução resultante tem um pH de aproximadamente 1,6.

Para se evitar o risco de tromboflebite no local da aplicação (intravenosa), deve-se diluir previamente o produto.

O conteúdo do frasco-ampola deve, então, ser misturado e diluído assepticamente até um volume de 250 mL com solução de Ringer lactato ou solução de lactato de sódio 0,16 M.

CARDIOXANE® não contém conservantes e deve ser administrado imediatamente ou, no máximo, quatro horas após a reconstituição. Recomenda-se armazenar a solução reconstituída à temperatura entre 2° e 8°C, sob refrigeração e protegida da luz.

Os mesmos procedimentos normalmente recomendados para o manuseio de produtos oncológicos devem ser observados com CARDIOXANE®, recomendando-se usar luvas durante a preparação da solução. Se o pó ou a solução de dexrazoxano entrar em contato com a pele ou mucosas, lavar imediatamente a área afetada com água corrente e sabão.

Posologia:

Recomenda-se que seja administrada uma dose de 1000 mg/m² quando for utilizada doxorubicina na dose de 50 mg/m² (1:20) ou epirubicina na dose de 100 mg/m² (1:10).

DOXORRUBICINA (mg/m ²)	DEXRAZOXANO (mg/m ²)	RELAÇÃO DE DOSES
20	400	1:20
30	600	1:20
40	800	1:20
50	1000	1:20
maior que 50	1000	1:10/ 1:20

Nos pacientes pediátricos é recomendada dose na proporção de 10:1 de CARDIOXANE® para doxorubicina, por exemplo: 500 mg/m² de CARDIOXANE® para 50 mg/m² de doxorubicina.

O tratamento com dexrazoxano deve ser iniciado simultaneamente com a primeira dose de antraciclina e deve ser repetido a cada administração da antraciclina.

Nos pacientes com insuficiência renal moderada à grave (*clearance* de Cr < 40 mL/min), a dose de dexrazoxano deve ser diminuída em 50%.

Nos pacientes com insuficiência hepática a dose de dexrazoxano deve manter a relação de proporcionalidade, sendo ajustada de acordo com a dose de antraciclina.

Não existem recomendações especiais de dose para pessoas idosas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As doses recomendadas de CARDIOXANE® para a cardioproteção não determinam aumento na incidência ou gravidade dos sinais clínicos de toxicidade de um esquema quimioterápico padrão com antraciclina, com exceção de uma pequena, porém definida, acentuação da leucopenia e trombocitopenia, porém a níveis não inferiores a 3.000 – 4.000 leucócitos e a 100.000 -150.000 plaquetas.

Em doses muito mais elevadas, chegando à Dose Máxima Tolerada de 4.500 mg/m², tem-se observado leucopenia passageira leve à moderada, trombocitopenia transitória leve, náuseas, vômitos, alopecia e elevações transitórias dos valores da função hepática.

As seguintes reações adversas foram notificadas durante o uso de CARDIOXANE®:

- **Infecções:** infecções do sistema respiratório, infecção do trato respiratório superior, sepse.
- **Distúrbios do sistema imunológico:** reações de hipersensibilidade.
- **Alterações vasculares:** tromboembolismo venoso, flebite, embolia pulmonar.
- **Alterações gastrointestinais:** diarreia, diminuição do apetite, náusea, vômitos, aumento da amilase sérica.
- **Alterações hepáticas:** aumento transitório de AST, ALT e bilirrubinas.
- **Alterações neurológicas:** tonturas.
- **Distúrbio renal:** aumento da creatinina sérica.
- **Distúrbio hematológico:** anemia, leucopenia, trombocitopenia, mielossupressão. Alterações da coagulação.
- **Alterações endócrinas/ metabólicas:** diminuição do zinco e do cálcio séricos, aumento do ferro sérico elevação transitória dos níveis séricos de triglicérides.
- **Alterações dermatológicas:** alopecia, dor no local de injeção, eritema, prurido, flebite e necrose da pele.
- **Outras alterações:** fadiga, febre, mal-estar.

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

10. SUPERDOSE

Os sinais e sintomas mais característicos de superdosagem são: leucopenia, trombocitopenia, náuseas, vômitos, diarreia, reações cutâneas e alopecia. Não existe antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

MS - 1.2214.0029

Resp. Téc.: Marcia da Costa Pereira

CRF-SP nº 32.700

Importado e embalado por:
ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.,
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3.400
Pindamonhangaba - SP
C.N.P.J. 55.980.684/0001-27

Fabricado por:
CENEXI - Laboratoires Thissen S.A
Rue de la Papyrée 2-6, 1420
Braine L'Alleud – Bélgica

Licenciando por:
Clinigen Healthcare Limited
Burton-on-Trent, Staffordshire - Reino Unido

SAC: 0800-166575



BU_PS_349002.13

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (17/11/2014)

Histórico de Alteração da Bula²⁰

Dados da submissão eletrônica				Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³		
24/09/2013	0806985/13-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	24/09/2013	SUBMISSÃO INICIAL	VP: 349002.11 VPS: 349002.11	500 MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB (REST HOSP)		
11/02/2014	0104402/14-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	11/02/2014	DIZERES LEGAIS	VP: 349002.12 VPS: 349002.12	500 MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB (REST HOSP)		
17/11/2014		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	17/11/2014	DIZERES LEGAIS	VP: 349002.13 VPS: 349002.13	500 MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB (REST HOSP)		

²⁰ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

²¹ Informar quais itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09:

- ☐ IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
- ☐ APRESENTAÇÕES
- ☐ COMPOSIÇÃO
- ☐ PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
- ☐ COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
- ☐ QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ☐ O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ☐ ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
- ☐ COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ☐ O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ☐ QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
- ☐ O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
- ☐ INDICAÇÕES
- ☐ RESULTADOS DE EFICÁCIA
- ☐ CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
- ☐ CONTRA-INDICAÇÕES



- ☐ ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- ☐ INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- ☐ CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
- ☐ POSOLOGIA E MODO DE USAR
- ☐ REAÇÕES ADVERSAS
- ☐ SUPERDOSE
- ☐ DIZERES LEGAIS

²² Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

²³ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiveram suas bulas alteradas.