

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zavedos CS 5 mg/5 ml solução injetável
Zavedos CS 10 mg/10 ml solução injetável
Zavedos CS 20 mg/20 ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zavedos CS 5 mg/5 ml solução injetável
Cada frasco contém 5 mg de cloridrato de idarrubicina.

Zavedos CS 10 mg/10 ml solução injetável
Cada frasco contém 10 mg de cloridrato de idarrubicina.

Zavedos CS 20 mg/20 ml solução injetável
Cada frasco contém 20 mg de cloridrato de idarrubicina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.
Solução estéril, isenta de pirogêneos, límpida, de cor vermelha alaranjada, acondicionada em frascos de vidro ou polipropileno.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zavedos CS é um agente antimitótico e citotóxico.

Adultos

- Leucemia aguda não linfocítica, para indução da remissão como terapêutica de primeira linha ou para indução da remissão em doentes em recaída ou resistentes.
- Leucemia linfocítica aguda como segunda linha de tratamento.

Crianças

- Leucemia aguda não linfocítica, em combinação com citarabina, como terapêutica de primeira linha para indução da remissão.
- Leucemia linfocítica aguda como segunda linha de tratamento.

Pode ser usado em regimes combinados de quimioterapia envolvendo outros agentes citotóxicos (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dosagem é normalmente calculada tendo em atenção a superfície corporal (mg/m^2). A via de administração é intravenosa.

Leucemia aguda não linfocítica

Adultos: Na leucemia aguda não linfocítica a dose sugerida é $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV diariamente durante 3 dias em combinação com citarabina. Um outro esquema de dose do cloridrato de idarrubicina que pode ser usado na leucemia aguda não linfocítica, como agente único ou em combinação, é $8 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV diariamente durante 5 dias.

Crianças: O intervalo de dose sugerido é 10 a $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV diariamente durante 3 dias em combinação com citarabina.

Leucemia linfocítica aguda

Adultos: Como agente único a dose sugerida é $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV diariamente durante 3 dias.

Crianças: Como agente único a dose sugerida é $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV diariamente durante 3 dias.

NOTA: Estas são apenas orientações gerais. Consulte a dose exata nos protocolos individuais.

Todos estes esquemas de dosagem devem, contudo, ter em conta o estado hematológico do doente e as doses dos outros agentes citotóxicos quando usados em combinação.

A administração intravenosa de Zavedos CS deve ser realizada com cuidado. Recomenda-se que Zavedos CS seja administrado através de um tubo onde corra livremente uma perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9%, durante um período de 5 a 10 minutos. Esta técnica minimiza os riscos de trombose ou extravasamento perivenoso que pode levar a celulite grave, vesicação e necrose tecidular. Não se recomenda a injeção direta, devido ao risco de extravasamento que pode ocorrer mesmo havendo retorno de sangue adequado por aspiração através da agulha.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Hipersensibilidade a outras antraciclinas ou antracenedionas
- Compromisso hepático grave
- Compromisso renal grave
- Cardiomiopatia grave
- Enfarte agudo do miocárdio recente
- Arritmias graves
- Mielossupressão persistente
- Tratamento anterior com doses cumulativas máximas de cloridrato de idarrubicina e/ou outras antraciclinas e antracenedionas (ver secção 4.4)
- A amamentação deverá ser suspensa durante a terapêutica com este fármaco (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A idarrubicina deve ser administrada apenas sob supervisão de médicos com experiência em quimioterapia citotóxica. Assim, será possível tratar rapidamente e de um modo efetivo complicações graves da doença e/ou do tratamento (por exemplo, hemorragia, infecções graves).

Antes de iniciarem o tratamento com cloridrato de idarrubicina, os doentes devem recuperar de toxicidades agudas (tais como estomatite, neutropenia, trombocitopenia e infecções generalizadas) decorrentes de tratamentos citotóxicos anteriores.

Função Cardíaca

A cardiotoxicidade é um risco conhecido do tratamento com antraciclinas que se pode manifestar por acontecimentos precoces (isto é, agudos) ou tardios (isto é, retardados).

Efeitos Precoces (Agudos): A cardiotoxicidade inicial da idarrubicina consiste, principalmente, em taquicardia sinusal e/ou anomalias no eletrocardiograma (ECG), por exemplo alterações não específicas na onda ST-T. Foram também notificados casos de taquiarritmias, incluindo contrações ventriculares prematuras e taquicardia ventricular, bradicardia, assim como bloqueios auriculoventriculares e de ramo. Em regra, estes efeitos não predizem o desenvolvimento subsequente de cardiotoxicidade tardia, raramente são de importância clínica e geralmente não são um motivo para a interrupção do tratamento com idarrubicina.

Acontecimentos Tardios (Retardados): A toxicidade cardíaca tardia desenvolve-se sobretudo no final do tratamento com idarrubicina ou nos 2-3 meses após o final do mesmo. No entanto, foram notificados acontecimentos mais tardios alguns meses a anos após o tratamento ter terminado. A cardiomiopatia tardia manifesta-se pela diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e/ou sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, tais como dispneia, edema pulmonar, edema postural, cardiomegalia, hepatomegalia, oligúria, ascite, derrame pleural, ritmo de galope. Efeitos subagudos como pericardite/miocardite também foram notificados. A insuficiência cardíaca congestiva com risco de morte é a forma mais grave de cardiomiopatia induzida pelas antraciclinas e representa a toxicidade cumulativa limitante da dose do fármaco.

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

A função cardíaca deve ser avaliada antes do doente iniciar o tratamento com idarrubicina e deve ser monitorizada durante o tratamento para minimizar o risco de ocorrência de insuficiência cardíaca grave. O risco pode ser diminuído através da monitorização regular da FEVE durante o tratamento, com interrupção imediata de idarrubicina ao primeiro sinal de disfunção. O método quantitativo apropriado para avaliações repetidas da função cardíaca (avaliação da FEVE) inclui cintigrafia cardíaca ou ecocardiografia. Recomenda-se a avaliação cardíaca basal com um eletrocardiograma associado a um cintigrama cardíaco, ou a um ecocardiograma, especialmente em doentes com fatores de risco aumentados para cardiotoxicidade. Devem ser realizadas determinações repetidas da FEVE por cintigrafia

cardíaca ou ecocardiograma, particularmente com doses cumulativas mais elevadas de antraciclina. A técnica utilizada na avaliação deve ser consistente durante a monitorização.

Os fatores de risco para a toxicidade cardíaca incluem doença cardíaca ativa ou não, radioterapia prévia ou concomitante na área mediastínica-pericárdica, terapêutica prévia com outras antraciclinas ou antracenedionas e a utilização concomitante de fármacos supressores da contractilidade cardíaca ou fármacos cardiotoxícos (por exemplo, trastuzumab). As antraciclinas, incluindo a idarrubicina, não devem ser administradas em associação com outros agentes cardiotoxícos a menos que a função cardíaca do doente seja cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.5). Os doentes que recebem antraciclinas após interrupção do tratamento com outros agentes cardiotoxícos, em particular os que têm semividas longas, tal como o trastuzumab, podem também ter um risco aumentado de desenvolver cardiotoxicidade. A semivida notificada do trastuzumab é variável. Esta substância pode persistir em circulação até 7 meses. Deste modo, os médicos devem evitar, quando possível, terapêuticas com antraciclinas até 7 meses após interrupção do trastuzumab. Se tal não for possível, a função cardíaca do doente deve ser cuidadosamente monitorizada.

A monitorização da função cardíaca deve ser particularmente rigorosa em doentes em tratamento com 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.

Deve efetuar-se uma avaliação periódica de longo prazo da função cardíaca em lactentes e crianças, uma vez que estes parecem ter 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. A mielossupressão grave irá ocorrer em todos os doentes aos quais for administrada uma dose terapêutica deste fármaco.

O perfil hematológico deve ser avaliado antes e durante cada ciclo de tratamento com idarrubicina, incluindo a contagem diferencial de glóbulos brancos.

A leucopenia reversível e/ou a neutropenia (granulocitopenia), dependentes da dose, são as manifestações mais frequentes resultantes da toxicidade hematológica da idarrubicina, constituindo a toxicidade aguda limitante da dose mais frequente deste fármaco.

A leucopenia e a neutropenia são geralmente graves; pode também ocorrer trombocitopenia e anemia. Os níveis mais baixos de contagem de neutrófilos e plaquetas atingem-se normalmente 10 a 14 dias após a administração; no entanto, a contagem de células regressa geralmente aos níveis normais durante a terceira semana. Foram notificadas mortes devido a infeções e/ou hemorragias durante a fase de mielossupressão grave.

As consequências clínicas da mielossupressão incluem febre, infeções, sépsis/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tecidual ou morte. Se ocorrer neutropenia febril recomenda-se tratamento com um antibiótico IV.

Leucemia Secundária

A leucemia secundária, com ou sem fase pré-leucêmica, foi notificada em doentes tratados com antraciclina, incluindo a idarrubicina. A leucemia secundária é mais frequente quando tais fármacos são administrados em associação com agentes antineoplásicos lesivos para o ADN, quando os doentes foram pré-tratados intensivamente com fármacos citotóxicos ou quando as doses de antraciclina foram aumentadas. Estas leucemias podem ter um período de latência de 1 a 3 anos.

Gastrointestinal

A idarrubicina é emetogénica. No início da administração do fármaco surge, geralmente, mucosite (sobretudo estomatite, menos frequentemente esofagite) mas, se for grave, pode progredir ao fim de uns dias para ulcerações na mucosa. A maioria dos doentes recupera deste efeito adverso pela terceira semana de tratamento.

Foram observados ocasionalmente casos de episódios gastrointestinais graves (tais como perfuração ou hemorragia) em doentes a tomar idarrubicina oral que tinham leucemia aguda, ou antecedentes de outras patologias, ou tomavam outra medicação passível de provocar complicações gastrointestinais. Em doentes com doença gastrointestinal ativa com risco aumentado de hemorragia e/ou perfuração, o médico deve avaliar o risco/benefício da terapêutica oral com idarrubicina.

Função Hepática e/ou Renal

Uma vez que o compromisso da função hepática e/ou renal pode afetar a disposição da idarrubicina, estas deverão ser avaliadas com os testes laboratoriais convencionais (usando bilirrubinemia e creatininemia como indicadores) antes e durante o tratamento. Em alguns ensaios clínicos de Fase III, o tratamento era contraindicado se os níveis séricos de bilirrubina e/ou creatinina excedessem os 2,0 mg/dl. Com outras antraciclina utiliza-se geralmente uma redução da dose de 50% se os níveis séricos de bilirrubina variarem entre 1,2 e 2,0 mg/dl.

Efeitos no local de injeção

A fleboesclerose pode resultar da injeção do fármaco em vasos de menor calibre ou de injeções repetidas na mesma veia. O risco de flebite/tromboflebite pode ser minimizado pelo cumprimento do procedimento de administração recomendado.

Extravasão

A extravasão da idarrubicina durante a administração intravenosa pode causar dor, lesões tecidulares graves (vesicação, celulite grave) e necrose. Caso ocorram sinais ou sintomas de extravasão durante a administração intravenosa da idarrubicina, a administração deve ser imediatamente interrompida.

Se ocorrer extravasão pode utilizar-se dexrazoxano para prevenir ou reduzir a lesão tecidular.

Síndrome de lise tumoral

A idarrubicina pode induzir a hiperuricemia como consequência do extenso catabolismo das purinas, que acompanha a rápida lise das células neoplásicas induzida pelo fármaco ("síndrome de lise tumoral"). Os níveis séricos de ácido úrico, potássio, fosfato de cálcio e creatinina devem ser avaliados após o tratamento inicial. A hidratação, alcalinização urinária e profilaxia com alopurinol para prevenir a hiperuricemia podem minimizar as complicações potenciais da síndrome de lise tumoral.

Efeitos imunossupressores/Aumento da suscetibilidade a infeções

A administração de vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas em doentes imunocomprometidos após quimioterapia, incluindo a idarrubicina, pode resultar em infeções graves ou fatais. A vacinação de doentes em tratamento com idarrubicina com vacinas vivas deverá ser evitada. Vacinas de organismos mortos ou inativados podem ser administradas, no entanto a resposta à vacinação pode ser diminuída.

Sistema reprodutivo

A idarrubicina pode causar genotoxicidade. Doentes do sexo masculino e feminino tratados com cloridrato de idarrubicina são aconselhados a adotar medidas contraceptivas eficazes durante a terapêutica e por um período de tempo após o tratamento.

Os homens tratados com cloridrato de idarrubicina são aconselhados, se apropriado e disponível, a procurar aconselhamento sobre a preservação de esperma, devido à possibilidade de ocorrência de infertilidade irreversível causada pela terapêutica (ver secção 4.6). Os doentes que desejem ter filhos depois do fim da terapêutica devem ser aconselhados a consultar primeiro um especialista apropriado.

Outros

Tal como para outros agentes citotóxicos, foram notificados casos de tromboflebite e fenómenos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar, que coincidiram com o tratamento com a idarrubicina.

Este medicamento pode causar coloração vermelha da urina durante 1 a 2 dias após a sua administração e os doentes devem ser alertados para este facto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A idarrubicina é um potente mielossupressor, pelo que regimes combinados de quimioterapia, incluindo outros fármacos com ação semelhante, poderão originar efeitos mielossupressores aditivos (ver secção 4.4). A utilização da idarrubicina em quimioterapia combinada com outros fármacos potencialmente cardiotoxicos, assim como a utilização concomitante de outros compostos cardioativos (por exemplo, bloqueadores de canais de cálcio), requer a monitorização da função cardíaca durante o tratamento.

Alterações na função hepática ou renal induzidas por terapêuticas concomitantes podem afetar o metabolismo, a farmacocinética, a eficácia terapêutica e/ou toxicidade da idarrubicina (ver secção 4.4).

Quando a radioterapia é administrada concomitantemente ou cerca de 2-3 semanas antes do tratamento com idarrubicina, pode ocorrer um efeito mielossupressor aditivo.

Administração concomitante não recomendada

Vacinas vivas atenuadas: risco de possível doença sistémica fatal. Este risco está aumentado em doentes imunocomprometidos devido à sua patologia de base.

Devem ser utilizadas vacinas inativadas, quando estas existem (poliomielite).

No caso de associação de anticoagulantes orais e quimioterapia anticancerígena, recomenda-se uma maior frequência na monitorização da Relação Internacional Normalizada (INR), uma vez que não se pode excluir o risco de uma possível interação.

Ciclosporina A: Em doentes com leucemia aguda, a coadministração de ciclosporina A como único quimiossensibilizador aumentou significativamente a AUC da idarrubicina (1,78 vezes) e a AUC da idarrubicinol (2,46 vezes). Desconhece-se o significado clínico desta interação.

Poderá ser necessário ajuste de dose em alguns doentes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de idarrubicina em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais relevaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A idarrubicina só deve ser utilizada durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto. A doente deve ser informada dos potenciais efeitos nefastos para o feto.

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar a gravidez e a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com idarrubicina e durante, pelo menos, 6,5 meses após a última dose. Os homens com parceiras com potencial para engravidar devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com idarrubicina e durante, pelo menos, 3,5 meses após a última dose (ver secção 4.4).

Amamentação

Desconhece-se se a idarrubicina ou os seus metabolitos são excretados no leite materno. Uma vez que outras antraciclina são excretadas no leite humano e devido ao potencial de reações adversas graves da idarrubicina em lactentes, as mulheres devem ser aconselhadas a não amamentar durante o tratamento com idarrubicina e durante, pelo menos, 14 dias após a última dose.

Fertilidade

A idarrubicina pode induzir danos cromossómicos nos espermatozoides humanos. Por esta razão, os homens submetidos a tratamento com idarrubicina devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante, pelo menos, 3,5 meses após a última dose (ver secção 4.4). Tanto os homens como as mulheres devem procurar aconselhamento sobre a preservação da fertilidade antes do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O efeito da idarrubicina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas não foi sistematicamente avaliado.

4.8 Efeitos indesejáveis

A frequência dos efeitos indesejáveis baseia-se nas seguintes categorias:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Infeções e infestações	
Muito frequentes	Infeções
Pouco frequentes	Sépsis, septicemia
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	
Pouco frequentes	Leucemia secundária (leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica)
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes	Anemia, leucopenia e neutropenia graves, trombocitopenia
Desconhecido	Pancitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Muito raros	Anafilaxia
Doenças endócrinas	
Muito frequentes	Anorexia
Pouco frequentes	Desidratação
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Pouco frequentes	Hiperuricemia
Desconhecido	Síndrome de Lise Tumoral
Doenças do sistema nervoso	
Raros	Hemorragias cerebrais
Cardiopatias	
Frequentes	Bradicardia, taquicardia sinusal, taquiarritmia, diminuição assintomática da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca congestiva Cardiomiopatias (ver secção 4.4 relativamente a sinais e sintomas associados)
Pouco frequentes	Anomalias no ECG (por ex., alterações não específicas no segmento ST), enfarte agudo do miocárdio
Muito raros	Pericardite, miocardite, bloqueios auriculoventriculares e de ramo
Vasculopatias	
Frequentes	Hemorragias, flebite local, tromboflebite
Pouco frequentes	Choque
Muito raros	Tromboembolismo, vermelhidão
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas, vômitos,

	mucosite/estomatite, diarreia, dor abdominal ou sensação de queimadura
Frequentes	Hemorragia do trato gastrointestinal, dor abdominal
Pouco frequentes	Esofagite, colite (incluindo enterocolite grave/enterocolite neutropénica com perfuração)
Muito raros	Erosões ou ulcerações gástricas
Afeções hepatobiliares	
Frequentes	Aumento das enzimas hepáticas e da bilirrubina
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Alopécia
Frequentes	Erupção cutânea, prurido, hipersensibilidade da pele irradiada ("reação de retirada da radiação")
Pouco frequentes	Hiperpigmentação da pele e unhas, urticária Celulite (pode ser grave), necrose tecidular
Muito raros	Eritema acral
Desconhecido	Reação local
Doenças renais e urinárias	
Muito frequentes	Coloração avermelhada da urina 1-2 dias após tratamento
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Febre, cefaleias, arrepios

Sistema hematopoiético

A mielossupressão grave é o efeito adverso mais grave associado à terapêutica com idarrubicina. No entanto, este efeito é necessário para erradicar as células leucémicas (ver secção 4.4).

Cardiotoxicidade

A insuficiência cardíaca congestiva com risco de morte é a forma mais grave de cardiomiopatia induzida pela antraciclina e representa a toxicidade cumulativa limitante da dose do fármaco (ver secção 4.4).

Descrição de reações adversas selecionadas

Gastrointestinal

Estomatite e, em casos graves, ulceração da mucosa, desidratação causada por diarreia e vômitos graves; risco de perfuração do cólon, entre outros.

Local de administração

Flebite/tromboflebite e medidas de prevenção referidas na secção 4.2; infiltrados paravenosos não intencionais podem provocar dor, celulite grave e necrose dos tecidos.

Outras reações adversas: hiperuricemia

A prevenção dos sintomas através da hidratação, alcalinização da urina e profilaxia com alopurinol pode minimizar complicações potenciais da síndrome de lise tumoral.

População pediátrica

Os efeitos indesejáveis são semelhantes em adultos e crianças, com exceção de uma maior suscetibilidade à cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina nas crianças (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Doses muito elevadas de idarrubicina poderão causar toxicidade aguda do miocárdio nas primeiras 24 horas e mielossupressão grave dentro de uma a duas semanas.

Foi observada a ocorrência de insuficiência cardíaca tardia com as antraciclina, até vários meses após uma sobredosagem.

Os doentes tratados com idarrubicina oral deverão ser observados cuidadosamente para despiste de uma possível hemorragia gastrointestinal e lesões graves da mucosa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.1.6 - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Citotóxicos que se intercalam no ADN, código ATC: L01DB06

A idarrubicina é um agente intercalar do ADN que interatua com a topoisomerase II e tem um efeito inibidor na síntese do ácido nucleico. A modificação na posição 4 da estrutura da antraciclina confere ao composto uma alta lipofilia a qual resulta num aumento da taxa de concentração celular, comparativamente à doxorubicina e à daunorubicina. A idarrubicina tem demonstrado possuir uma maior potência quando comparada à daunorubicina e ser um

agente efetivo contra a leucemia murínica e linfomas, tanto por via IV como por via oral. Estudos *in vitro* em células humanas e murínicas resistentes às antraciclinas, têm demonstrado um menor grau de resistência cruzada para a idarrubicina, relativamente à doxorubicina e daunorrubicina. Estudos de cardiotoxicidade em animais têm indicado que a idarrubicina possui um melhor índice terapêutico que a daunorrubicina e doxorubicina. O seu metabolito principal, o idarrubicinol, tem mostrado, *in vitro* e *in vivo*, uma atividade antitumoral em modelos experimentais. No rato, o idarrubicinol administrado nas mesmas doses que o fármaco inicial é claramente menos cardiotoxíco do que a idarrubicina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos adultos, após a administração oral de 10 a 60 mg/m² de idarrubicina, a idarrubicina foi rapidamente absorvida com concentrações plasmáticas máximas de 4 a 12,65 ng/ml, 1 a 4 horas após a dose. A semivida terminal foi de 12,7±6,0 horas (média±DP). Após a administração IV de idarrubicina em adultos, a semivida terminal foi de 13,9±5,9 horas, semelhante aquilo que foi observado após a administração oral.

Após administração IV, a idarrubicina é extensivamente metabolizada no seu metabolito ativo, o idarrubicinol, o qual é mais lentamente eliminado, com um tempo de semivida variando entre 41 e 69 horas. O fármaco é eliminado por excreção biliar e renal, principalmente sob a forma de idarrubicinol.

Estudos da concentração celular do fármaco (células sanguíneas nucleadas e da medula óssea), em doentes com leucemia, têm demonstrado que os picos de concentração de idarrubicina nas células são atingidos alguns minutos após a injeção. As concentrações de idarrubicina e do idarrubicinol neste tipo de células são mais de cem vezes superiores às concentrações do plasma. As taxas de desaparecimento da idarrubicina no plasma e nas células foi quase comparável ao tempo de semivida final, de cerca de 15 horas. O tempo de semivida final do idarrubicinol nas células foi cerca de 72 horas.

População pediátrica

As medições farmacocinéticas em 7 doentes pediátricos a receber cloridrato de idarrubicina IV em doses que vão de 15 a 40 mg/m² durante os 3 dias de tratamento mostraram que a idarrubicina tem uma semivida mediana de 8,5 horas (intervalo: 3,6 a 26,4 horas). O metabolito ativo, o idarrubicinol, acumulou-se durante os 3 dias do tratamento, exibindo uma semivida mediana de 43,7 horas (intervalo: 27,8 a 131 horas).

Num estudo diferente, as medições farmacocinéticas em 15 doentes pediátricos a receber cloridrato de idarrubicina por via oral em doses que vão de 30 a 50 mg/m² durante os 3 dias de tratamento mostraram uma concentração plasmática máxima de idarrubicina de 10,6 ng/ml (intervalo: 2,7 a 16,7 ng/ml a uma dose de 40 mg/m²). A semivida terminal mediana da idarrubicina foi de 9,2 horas (intervalo: 6,4 a 25,5 horas). Foi observada uma acumulação significativa de idarrubicinol durante o período de tratamento de 3 dias. O valor de semivida terminal observado para a idarrubicina após a administração IV foi comparável ao valor após a administração oral nos doentes pediátricos.

Como a C_{max} da idarrubicina é semelhante nas crianças e nos adultos após a administração oral, parece não existir qualquer diferença na cinética de absorção entre crianças e adultos.

Houve uma diferença nos valores de semivida de eliminação da idarrubicina entre as crianças e os adultos, tanto após as administrações orais como IV.

Os valores de depuração corporal total de 30 a 107,9 l/h/m² para a idarrubicina notificados para os adultos foram superiores aos valores de 18 a 33 l/h/m² notificados para as populações pediátricas. Apesar de a idarrubicina ter um grande volume de distribuição, tanto em adultos como em crianças, sugerindo que grande parte do medicamento se liga aos tecidos, a semivida de eliminação mais curta e a depuração corporal total inferior não podem ser totalmente explicadas por um aparente volume de distribuição mais pequeno nas crianças, comparativamente aos adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A DL50 (valores médios) do cloridrato de idarrubicina intravenoso foi 4,4 mg/kg em ratinhos, 2,9 mg/kg em ratos e cerca de 1,0 mg/kg em cães. Os principais alvos após dose única foram o sistema hemolinfopoiético e, especialmente em cães, o trato gastrointestinal.

Foram investigados os efeitos tóxicos em ratos e cães, após administração intravenosa repetida de idarrubicina. Os principais alvos da idarrubicina intravenosa nas espécies animais acima mencionadas foram o sistema hemolinfopoiético, trato gastrointestinal, rim, fígado e órgãos reprodutores femininos e masculinos.

Em relação ao coração, estudos de cardiotoxicidade e subagudos indicam que a idarrubicina intravenosa foi leve a moderadamente cardiotoxica apenas em doses letais, enquanto que a doxorubicina e daunorubicina provocam claras alterações miocárdicas mesmo para doses não letais.

A idarrubicina foi genotóxica na maioria dos testes in vitro ou in vivo realizados. A idarrubicina intravenosa foi tóxica para os órgãos reprodutores e embriotóxica e teratogénica em ratos. Não se detetaram efeitos dignos de referência tanto em mães como na descendência de ratos aos quais foram administradas doses até 0,2 mg/kg/dia durante os períodos peri e pós-natal. Desconhece-se se o composto é excretado no leite materno. A idarrubicina intravenosa, tal como outras antraciclina e fármacos citotóxicos, foi carcinogénica em ratos. Um estudo de segurança local em cães demonstrou que o extravasamento de fármaco provoca necrose tecidular.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Glicerol,
Ácido clorídrico (para ajuste do pH),
Água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Contacto prolongado com qualquer solução de pH alcalino deve ser evitado, uma vez que pode originar a degradação do fármaco. O cloridrato de idarrubicina não deve ser misturado com heparina pois pode formar um precipitado. Não se recomenda a associação com outros fármacos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro Tipo I incolor, com rolha de borracha halobutílica, tampa de alumínio e selo de plástico “flip-off”.

Os frascos são cobertos por um plástico protetor "Onco-tain".

Frasco de polipropileno de grau medicinal, fechado com rolha de borracha halobutílica revestida com Teflon e selado com selo de alumínio com tampa de plástico “flip-off”.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Zavedos CS destina-se a utilização única e qualquer quantidade remanescente deve ser descartada.

A solução pronta de Zavedos CS só deve ser administrada por via intravenosa e dada através de um tubo onde corra livremente uma perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9%, durante um período de 5 a 10 minutos. Esta técnica minimiza os riscos de trombose ou extravasamento perivenoso que pode levar a celulite grave e necrose. A esclerose venosa pode resultar da injeção em pequenas veias ou injeções repetidas na mesma veia.

As seguintes recomendações de proteção são dadas devido à natureza tóxica desta substância:

- O profissional deve ser treinado quanto à técnica adequada para reconstituição e manuseamento.
- As grávidas devem ser excluídas de trabalhar com este fármaco.
- O profissional que manuseia o fármaco deve usar roupa protetora: óculos, bata, luvas e máscaras descartáveis.
- Deverá ser definida uma área para a reconstituição (preferencialmente sob um sistema de fluxo de ar laminar vertical). A superfície de trabalho deve ser protegida por papel absorvente, plastificado de um dos lados.
- Todos os utensílios usados para a reconstituição, administração ou limpeza, incluindo luvas, devem ser colocados em alto-risco, em recipientes para serem levados a altas temperaturas de incineração.

Derramamento ou vazamentos devem ser tratados com solução de hipoclorito de sódio diluído (1% de cloro) e depois com água.

Todos os materiais de limpeza devem ser subsequentemente tratados tal como foi previamente indicado.

O contacto accidental com a pele ou os olhos deve ser imediatamente tratado através de lavagem em abundância com água, ou água e sabão, ou solução de bicarbonato de sódio; a atenção médica pode ser necessária. Rejeitar qualquer solução não utilizada.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 3926086 - 1 frasco, solução injetável, 5 mg/5ml, frasco polipropileno;
N.º de registo: 3239787 - 1 frasco, solução injetável, 5 mg/5ml, frasco vidro;
N.º de registo: 3926185 - 1 frasco, solução injetável, 10 mg/10ml, frasco polipropileno;
N.º de registo: 3239886 - 1 frasco, solução injetável, 10 mg/10ml, frasco vidro;
N.º de registo: 3926284 - 1 frasco, solução injetável, 20 mg/20ml, frasco polipropileno;
N.º de registo: 3239985 - 1 frasco, solução injetável, 20 mg/20ml, frasco vidro.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de julho de 2000
Data da última renovação: 19 de julho de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2023