



Cardioxane[®]

**Pó liofilizado para solução para
infusão**

500 mg

CARDIOXANE®

cloridrato de dexrazoxano

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução para infusão

CARDIOXANE® é apresentado em embalagem contendo 1 frasco-ampola.

USO INTRAVENOSO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de CARDIOXANE® contém:

cloridrato de dexrazoxano* 589 mg

Excipientes: ácido clorídrico e água para injetáveis.

*equivalente a 500 mg de dexrazoxano base.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES:**

CARDIOXANE® (cloridrato de dexrazoxano) é indicado na prevenção da cardiotoxicidade cumulativa crônica causada pelo uso de doxorubicina ou de epirubicina em pacientes adultos com câncer de mama em estágio avançado ou metastático que receberam uma dose cumulativa prévia de 300 mg/m² de doxorubicina ou uma dose cumulativa prévia de 540 mg/m² de epirubicina, quando a continuidade do tratamento com antraciclina é requerida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Adultos**

Em estudo multicêntrico randomizado fase III¹ observou-se o efeito de cardioproteção de CARDIOXANE® (cloridrato de dexrazoxano) em pacientes com câncer metastático/avançado de mama tratados com antraciclina (doxorubicina e epirubicina). O estudo envolveu 164 pacientes previamente tratados 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).

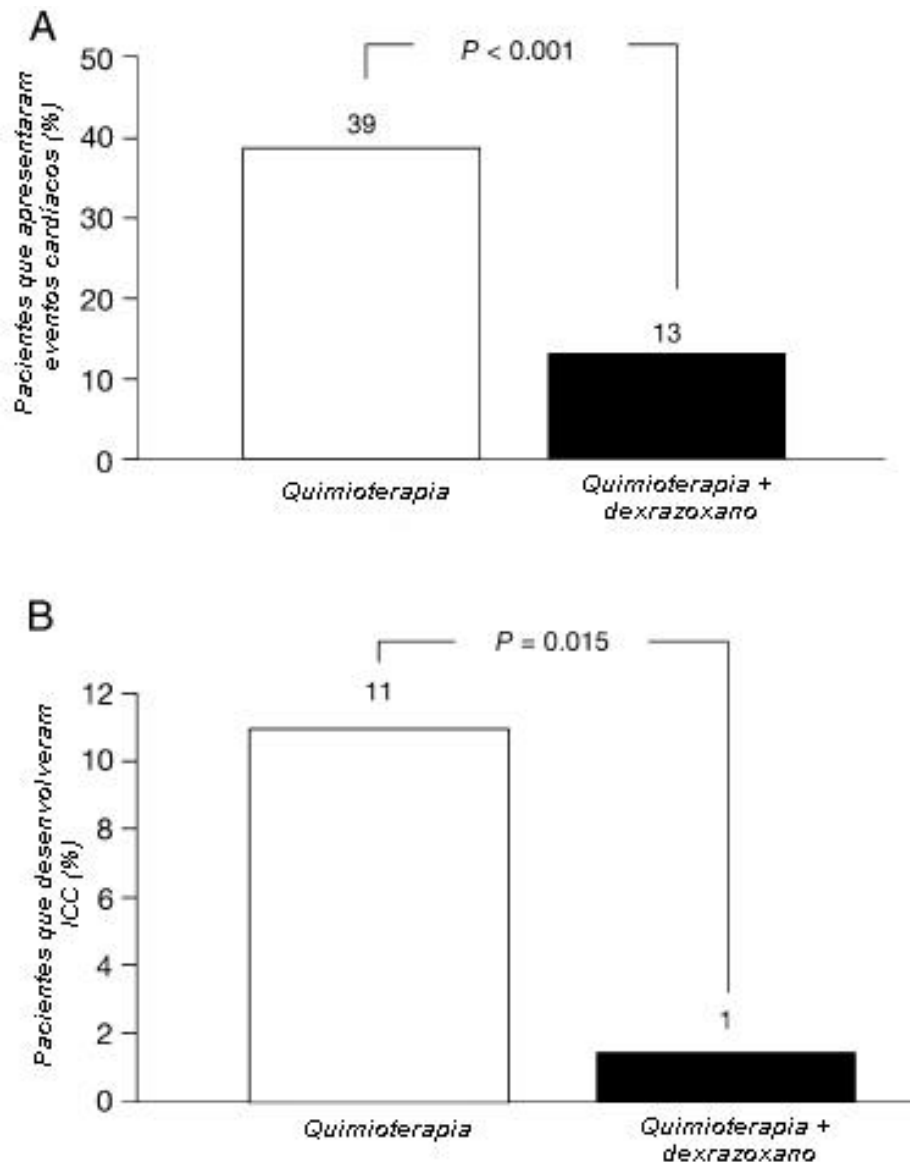


Figura 1: (A) Incidência de Efeitos Cardiotóxicos (B) Incidência de ICC

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

CARDIOXANE® (cloridrato de dexrazoxano) é um fármaco cardioprotetor para uso simultâneo com a doxorubicina ou epirrubina.

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

Propriedades Farmacodinâmicas

O mecanismo exato pelo qual CARDIOXANE® exerce seu efeito cardioprotetor não foi completamente elucidado.

Importantes evidências sugerem que o efeito cardiotóxico 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-doxorrubicina e consequente liberação dos radicais livres no músculo cardíaco, particularmente susceptível à ação lesiva dos mesmos. O CARDIOXANE®, um análogo do EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético) é capaz de atravessar rapidamente as membranas celulares e é hidrolisado nas células cardíacas ao produto de anel aberto ICRF-198. Tanto o dexrazoxano (ICRF-187) quanto o ICRF-198 são capazes de quelar íons metálicos. Acredita-se que a cardioproteção se dê pelo bloqueio dos íons metálicos prevenindo, assim, a formação do complexo Fe^{3+} -antraciclina do ciclo de reações de oxidação-redução (ciclo redox) e formação de radicais reativos.

A evidência de ensaios clínicos até esta data sugere aumento do benefício cardioprotetor de CARDIOXANE® à medida que a dose cumulativa de antraciclina é aumentada. Entretanto, CARDIOXANE® não protege contra a toxicidade não-cardíaca provocada pelas antraciclinas.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética do CARDIOXANE® após a administração intravenosa pode ser adequadamente descrita como um modelo bicompartimental aberto, com eliminação de primeira ordem. A concentração plasmática máxima observada após uma infusão de 12-15 minutos de 1.000 mg/m² é de aproximadamente 80 µg/mL, com AUC de 130 ± 15 mg.h/L. A partir deste momento, as concentrações plasmáticas diminuíram, com uma

meia-vida média de $2,2 \pm 1,2$ horas. O *clearance* corporal total do CARDIOXANE® em adultos é estimado em $14,4 \pm 1,6$ L/h. O volume aparente de distribuição é de $44,0 \pm 3,9$ L, sugerindo que o CARDIOXANE® se distribui principalmente pela água corporal total. É baixa a ligação às proteínas plasmáticas (2%) e CARDIOXANE® não penetra no líquido cefalorraquidiano em quantidades clinicamente significativas. CARDIOXANE® e seus metabólitos foram detectados no plasma e na urina de humanos e animais. A via de eliminação mais importante do fármaco é a urinária. A recuperação urinária total do CARDIOXANE® inalterado é da ordem de 40%. A depuração do fármaco pode diminuir em pacientes com baixo *clearance* de creatinina. A farmacocinética do CARDIOXANE® ainda não foi avaliada em idosos (≥ 65 anos) e em pacientes com insuficiência hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CARDIOXANE® (cloridrato de dexrazoxano) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao dexrazoxano ou em mulheres que estejam amamentando. Há ainda a contraindicação de uso concomitante com a vacina da febre amarela, sob o risco de evolução fatal; além disso, não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

CARDIOXANE® (cloridrato de dexrazoxano) somente deve ser utilizado na prevenção da cardiotoxicidade cumulativa crônica causada pelo uso de doxorubicina ou de epirrubicina em **pacientes adultos com câncer de mama em estágio avançado ou metastático que receberam uma dose cumulativa prévia de 300 mg/m² de doxorubicina ou uma dose cumulativa prévia de 540 mg/m² de epirrubicina, quando a continuidade do tratamento com antraciclina é requerido.**

A administração do CARDIOXANE®, 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.

Disfunções Hepáticas

A dose de antraciclina deve ser ajustada de acordo com a função hepática do paciente, devendo-se reduzir proporcionalmente a dose do CARDIOXANE®, mantendo-se a razão 10:1.

Foi ocasionalmente observada disfunção hepática em pacientes tratados com CARDIOXANE® recomenda-se que os testes de função hepática de rotina sejam realizados antes e durante a administração de dexrazoxano em pacientes com conhecida alteração de função hepática.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes e durante a administração de cloridrato de dexrazoxano.

Insuficiência Renal

O *clearance* renal de dexrazoxano e seus metabólitos ativos podem ser reduzidos em pacientes com *clearance* de creatina diminuído. Sendo assim, a dose do CARDIOXANE® deve ser reduzida em 50% nos pacientes com perda de função renal moderada a grave (*clearance* de creatinina < 40 mL/min). Os pacientes com função renal comprometida devem ser monitorados em relação à toxicidade hematológica e submetidos a controle hematológico regular, particularmente durante os dois primeiros ciclos da terapia, para monitorar o possível desenvolvimento de neutropenia e trombocitopenia.

Mielossupressão

Foram relatados efeitos mielossupressores com o uso de CARDIOXANE® e que podem ser aditivos aos da quimioterapia (ver item Reações Adversas). A contagem de células no nadir pode ser mais baixa em pacientes tratados com CARDIOXANE®. Portanto, a monitorização hematológica é necessária. Nas doses mais elevadas de quimioterápicos, onde a dose de CARDIOXANE® exceder 1.000 mg/m², a mielossupressão pode aumentar significativamente. 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 CARDIOXANE® deve ser novamente avaliada e, caso necessário, o tratamento deverá ser interrompido. A leucopenia e a trombocitopenia desaparecem rapidamente após a interrupção do tratamento.

Tromboembolismo

O uso combinado de CARDIOXANE® e quimioterapia pode acarretar risco aumentado de tromboembolismo.

Pacientes com doença cardíaca

É recomendado o monitoramento cardíaco usual associado ao tratamento com doxorubicina ou epirrubicina. Não há dados que suportem o uso de CARDIOXANE® em pacientes que tiveram infarto do miocárdio nos últimos 12 meses, ou que apresentem insuficiência cardíaca pré-existente (incluindo insuficiência cardíaca clínica secundária ao tratamento com antraciclina), angina não controlada ou doença cardíaca valvular sintomática.

Segunda neoplasia primária

Como o CARDIOXANE® é um agente citotóxico, com atividade inibitória sobre a topoisomerase II, a combinação de CARDIOXANE® com quimioterápicos pode levar a um aumento do risco para o desenvolvimento de uma segunda neoplasia primária. Em estudos clínicos, existem alguns relatos sobre o aparecimento de segunda neoplasia primária, em particular, a leucemia mieloide aguda (LMA) e a síndrome mielodisplásica (SMD). Isso foi descrito principalmente em pacientes pediátricos com Linfoma de Hodgkin e leucemia linfoblástica aguda recebendo a associação de CARDIOXANE® com diversos quimioterápicos citotóxicos como etoposídeo, doxorubicina e ciclofosfamida (ver item Reações Adversas). Em pacientes adultas com câncer de mama há relatos de pós-comercialização sobre o aparecimento de leucemia mieloide aguda (LMA).

Morte precoce

Uma incidência mais elevada de morte precoce (durante ou até 28 dias após tratamento) foi relatada em 2 estudos nos grupos tratados com CARDIOXANE® e doxorubicina na dose de 20:1, quando comparada aos grupos tratados somente com quimioterápicos. Em ambos os estudos (tanto em pacientes com câncer de mama, como em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células), após a redução da dose do CARDIOXANE® para 10:1 não houve mais diferença em sobrevida entre os grupos. Não pode ser descartada a possibilidade de que CARDIOXANE® foi um fator contribuinte para o desequilíbrio. Portanto, a dose recomendada dexrazoxano: doxorubicina deve ser mantida em 10:1.

Interferência com quimioterapia

Foi relatada uma redução significativa na taxa de resposta tumoral em um estudo com pacientes com câncer de mama em estágio avançado tratados com doxorubicina e CA

RDIOXANE®, comparado aos pacientes tratados com doxorubicina e placebo. Como CARDIOXANE® e doxorubicina são inibidores da topoisomerase, é possível que o CARDIOXANE® possa interferir na eficácia antitumoral da doxorubicina. Portanto, não é recomendado o uso de CARDIOXANE® em combinação com terapia adjuvante para o câncer de mama ou em quimioterapia cuja intenção seja curativa.

Reação anafilática

Reações anafiláticas, incluindo angioedema, reações na pele, broncoespasmo, desconforto respiratório, hipotensão, perda de consciência, foram

observadas em pacientes tratados com CARDIOXANE® e doxorubicina. Histórico prévio de alergia a dexrazoxano deve ser cuidadosamente considerado antes da administração.

Contraceção em homens e mulheres

Como CARDIOXANE® é um agente citotóxico, homens e mulheres sexualmente ativos devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e os homens devem continuar utilizando, por pelo menos 3 meses após a interrupção do tratamento com CARDIOXANE®. CARDIOXANE® não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o benefício seja evidente e indiscutível.

Fertilidade e amamentação

O efeito de CARDIOXANE® sobre a fertilidade humana não foi estudado. Os dados de estudos em fertilidade animal são limitados. Foram observadas alterações testiculares em ratos e cães após doses repetidas de CARDIOXANE®.

Não há estudos em animais sobre a transferência da substância ativa e/ou de seus metabólitos para o leite. Não se sabe se CARDIOXANE® é excretado no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves em crianças expostas ao CARDIOXANE®, as mães devem interromper a amamentação durante o tratamento com CARDIOXANE®.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Categoria de risco na gravidez: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Os pacientes devem ser aconselhados a ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento com CARDIOXANE®.

Carcinogênese, mutagênese

A relação risco/benefício deve ser cuidadosamente avaliada devido ao potencial mutagênico, teratogênico e carcinogênico desta classe de medicamentos. Os estudos realizados em cobaias demonstraram que o fármaco possui atividade mutagênica e genotóxica e que a forma racêmica do CARDIOXANE® está associada ao desenvolvimento de tumores secundários após a administração prolongada. Os estudos pré-clínicos mostraram ainda que os órgãos-alvo mais atingidos pelas doses repetidas de CARDIOXANE® são os de alto *turnover* celular: medula óssea, tecido linfático, testículos e mucosa gastrointestinal.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O CARDIOXANE® (cloridrato de dexrazoxano) pode potencializar a toxicidade induzida pela quimioterapia ou radiação, requerendo um controle cuidadoso dos parâmetros hematológicos durante os primeiros ciclos do tratamento. CARDIOXANE® não deve ser misturado a outros fármacos durante a infusão. **É contraindicado o uso concomitante de CARDIOXANE® com a vacina da febre amarela, sob o risco de evolução fatal. Outras vacinas vivas atenuadas devem ser usadas com precaução, devido ao risco de doença sistêmica, possivelmente fatal. Este risco é aumentado em indivíduos que já estão imunodeprimidos pela sua doença subjacente. Use uma vacina inativada, onde esta existir.**

Como todo agente citotóxico, CARDIOXANE® pode reduzir a absorção de fenitoína, com a consequente possível exacerbação de quadros convulsivos. O uso concomitante de ciclosporina e tacrolimus deve ser avaliado com cautela em função do acúmulo de efeitos imunossupressores, com risco de induzir doença linfoproliferativa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CARDIOXANE® (cloridrato de dexrazoxano) apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, devendo ser conservado em temperatura ambiente (de 15° a 30°C) e deve ser mantido em sua embalagem original para ser protegido da luz e deve ser protegido da umidade.

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.

Características físicas e organolépticas: O pó liofilizado de CARDIOXANE® é estéril, apirrogênico (livre de pirogênios), 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® (cloridrato de dexrazoxano) deve ser administrado por infusão intravenosa rápida durante 15 minutos, aproximadamente meia hora antes da administração da antraciclina, a uma dose 10 vezes superior à dose equivalente de doxorubicina, ou a uma dose 10 vezes superior à dose equivalente de epirubicina. Exemplificando, se esquema de dose utilizado para doxorubicina for de 50 mg/m², CARDIOXANE® deve ser administrado na dose de 500 mg/m². Caso o esquema de dose utilizado for epirubicina 60 mg/m², CARDIOXANE® deve ser administrado na dose de 600 mg/m².

Pacientes pediátricos:

A segurança e a eficácia de CARDIOXANE® em crianças de 0 a 18 anos ainda não foram completamente estabelecidas.

Insuficiência renal:

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

Insuficiência hepática:

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

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. **Essa solução precisa ser diluída novamente antes de ser administrada ao paciente**, para que seja evitado o risco de tromboflebite no local da aplicação intravenosa. O conteúdo do frasco-ampola deve ser misturado e rediluído assepticamente com solução de ringer lactato ou solução de lactato de sódio 0,16 M. O volume final deve ser proporcional ao número de frascos de CARDIOXANE® usado e pode variar de 25 a 100 mL por frasco.

CARDIOXANE® deve ser usado uma única vez, logo após reconstituição e diluição, pois não contém conservantes. Uma vez reconstituído e diluído, sua estabilidade química e física é de 4 horas, se armazenado entre 2°C e 8°C e protegido da luz.

Os mesmos procedimentos normalmente recomendados para o manuseio de produtos quimioterápicos devem ser observados com CARDIOXANE®. O uso de luvas e roupas de proteção é recomendado durante a preparação da solução. Se o pó ou a solução de CARDIOXANE® entrar em contato com a pele ou mucosas, lavar imediatamente a área afetada com água corrente e sabão. A manipulação não deve ser realizada por mulheres grávidas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como o CARDIOXANE® (cloridrato de dexrazoxano) é utilizado em associação com quimioterápicos antracíclicos, a contribuição de cada uma dessas drogas na ocorrência dos eventos adversos não é clara. Eventos adversos gastrointestinais e hematológicos são os mais comuns, principalmente anemia, leucopenia, náusea, vômitos e estomatite, assim como astenia e alopecia. A mielossupressão pode decorrer de um efeito adicional do CARDIOXANE® com os quimioterápicos. Não há estudos específicos para avaliar a máxima dose tolerada (MDT) de CARDIOXANE® em cardioproteção. Quando utilizado como agente citotóxico, a MDT varia de 3750mg/m² em infusão rápida durante 3 dias, até 7420mg/m² quando em administração semanal por 4 doses. Os eventos adversos limitantes são a mielossupressão e a alteração de função hepática.

As seguintes reações adversas ao CARDIOXANE® foram notificadas em estudos clínicos e na experiência pós-marketing e foram classificadas como muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$) frequência incerta (não foi previamente relatada em estudos clínicos):

Frequência	Sistema	Evento Adverso
Muito comum ($\geq 1/10$)	Hematológico e Sistema Linfático	Leucopenia Anemia
	Gastrointestinal	Estomatite Vômitos Náusea
	Dermatológico	Alopecia
	Alterações gerais e Alterações no local de administração	Astenia
Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Hematológico e Sistema Linfático	Aplasia de medula óssea febril Neutropenia febril Neutropenia Trombocitopenia Granulocitopenia Contagem de glóbulos brancos diminuída
	Sistema Nervoso	Neuropatia periférica Parestesia Tontura Dor de cabeça
	Cardíaco	Fração de ejeção diminuída Taquicardia
	Vascular	Flebite
	Respiratório, torácico e mediastino	Dispneia Faringite Infecção do trato respiratório Tosse
	Metabolismo e Nutrição	Anorexia
	Gastrointestinal	Diarreia Dor abdominal Dispepsia Constipação
	Hepático	Aumento das transaminases
	Dermatológico	Alterações nas unhas Eritema
	Alterações gerais e Alterações no local de administração	Inflamação da mucosa Pirexia Mal-estar Dor no local da injeção Reação no local da injeção Edema Fadiga
	Infecções e infestações	Sepse Infecção
		Contagem de linfócitos diminuída Contagem de monócitos diminuída Contagem de eosinófilos aumentada Contagem aumentada de células brancas do sangue Contagem de neutrófilos aumentada Contagem de plaquetas aumentada
Incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Hematológico e Sistema Linfático	Contagem de linfócitos diminuída Contagem de monócitos diminuída Contagem de eosinófilos aumentada Contagem aumentada de células brancas do sangue Contagem de neutrófilos aumentada Contagem de plaquetas aumentada

	Sistema Nervoso	Síncope
	Auditivo e Labirinto	Infecção na orelha Vertigem
	Vascular	Trombose venosa Linfedema
	Gastrointestinal	Gengivite Candidíase oral
	Dermatológico	Celulite
	Alterações gerais e Alterações no local de administração	Trombose no local da injeção Sede
	Neoplasias benignas, malignas e não especificadas.	Leucemia mielóide aguda
Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Não relacionado	Não relacionado
Muito raro ($< 1/10.000$)	Não relacionado	Não relacionado
Frequência incerta	Imunológico	Reação anafilática/ Hipersensibilidade
	Vascular	Embolia
	Respiratório, torácico e mediastino	Embolia pulmonar

Observou-se a ocorrência de leucemia mieloide aguda secundária (LMA) e síndrome mielodisplásica (SMD) em pacientes pediátricos com doença de Hodgkin ou leucemia linfoblástica aguda recebendo CARDIOXANE® em combinação com quimioterapia. Relatou-se também LMA em pacientes adultos com câncer de mama na pós-comercialização.

Eventos adversos em >1% dos pacientes submetidos à quimioterapia em combinação com CARDIOXANE® ou somente quimioterapia em estudos clínicos:

Eventos Adversos	Quimioterapia e CARDIOXANE® n = 375	Quimioterapia isolada n = 157
Hematológico e Sistema Linfático		
Leucopenia	18%	24%
Anemia	14%	18%
Neutropenia	9%	20%
Trombocitopenia	5%	8%
Neutropenia febril	4%	8%
Aplasia febril de medula óssea	1.1%	0.6%
Granulocitopenia	1.1%	0
Contagem de glóbulos brancos diminuída	1.1%	0.6%
Contagem de linfócitos diminuída	0.8%	0
Contagem de monócitos diminuída	0.5%	0
Contagem de eosinófilos aumentada	0.5%	0
Contagem de células brancas do sangue aumentada	0.5%	0
Contagem de neutrófilos aumentada	0.5%	0
Contagem de plaquetas aumentada	0.5%	0
Cardíaco		
Diminuição da fração de ejeção	3%	10%
Taquicardia	1.1%	0.6%
Auditivo e Labirinto		
Infecção na orelha	0.8%	0
Vertigem	0.8%	0
Gastrointestinal		
Vômito	51%	38%
Náusea	50%	54%
Estomatite	16%	34%
Diarreia	9%	17%
Constipação	4%	10%
Dor abdominal	2%	4%
Dispepsia	1.1%	3%
Gengivite	0.5%	0
Candidíase oral	0.5%	0
Alterações gerais		
Astenia	13%	27%
Pirexia	9%	13%
Mal-estar	8%	1%
Dor no local da injeção	8%	1.2%
Fadiga	4%	9%
Edema	2.1%	1.3%
Inflamação da mucosa	3%	14%

Reação no local da injeção	1.3%	0
Trombose no local da injeção	0.5%	0
Sede	0.5%	0
Hepático		
Aumento das transaminases	1.3%	1.3%
Infecções e infestações		
Infecção	0.8%	0
Sepse	0.5%	0
Metabolismo e Nutrição		
Anorexia	2%	4%
Sistema Nervoso		
Parestesia	2%	4%
Neuropatia periférica	1.3%	0.6%
Tontura	1.1%	0.6%
Dor de cabeça	1.1%	4%
Síncope	0.5%	0
Respiratório, torácico e mediastino		
Dispneia	2%	3%
Faringite	1.3%	0.6%
Infecção do trato respiratório	1.3%	1.3%
Tosse	1.3%	3%
Dermatológico		
Alopecia	72%	75%
Alterações das unhas	2%	3%
Eritema	1.1%	0.6%
Celulite	0.5%	0
Vascular		
Flebite	7%	2%
Trombose venosa	0.8%	0
Linfedema	0.5%	0

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

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.

DIZERES LEGAIS

Registro nº: 1.2214.0029

Produzido por:

CENEXI - Laboratoires Thissen S.A
Braine L'Alleud – Bélgica

Importado e Registrado por:

Adium S.A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400
Pindamonhangaba- SP
CNPJ nº 55.980.684/0001-27

SAC: 0800 016 6575

www.adium.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE.



VPS 0021/03

Histórico de Alteração da Bula

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	1031173/14-4	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)
01/09/2016	2243386/16-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/07/2016	2089589/16-2	10278 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula	25/08/2016	<u>BULA PACIENTE IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</u> 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP: 349002.14 VPS: 349002.14	500 MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB (REST HOSP)

							8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? <u>BULA PROFISSIONAL</u> IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
10/10/2016	2372370/16-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>BULA PACIENTE</u> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? <u>BULA PROFISSIONAL</u> 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VP: 349002.15 VPS: 349002.15	500 MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB (REST HOSP)

							4.CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
28/10/2016	3740920/20-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>BULA PROFISSIONAL</u> 4.CONTRAINDICAÇÕES	VP: 349002.16 VPS: 349002.16	500 MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB (REST HOSP)
23/11/2020	4130377/20-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>BULA PROFISSIONAL</u> 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP: 349002.17 VPS: 349002.17	500 MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB (REST HOSP)
10/02/2021	0547782/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>BULA PACIENTE</u> DIZERES LEGAIS <u>BULA PROFISSIONAL</u> DIZERES LEGAIS	VP: 349002.18 VPS: 349002.18	500 MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB (REST HOSP)
10/09/2021	3581129/21-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/01/2021	0273195/21-9	1337 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Correção de Dados na Base	02/07/2021 (ofício nº 2569763213)	<u>BULA PACIENTE E PROFISSIONAL</u> APRESENTAÇÕES	VP: VP 0021/01 VPS: VPS 0021/01	500 MG PO LIOF SOL INFUS IV CT FA VD AMB
12/01/2023	0034789/23-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2023	0034433/23-8	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	12/01/2023	III – DIZERES LEGAIS ALTERAÇÃO DA RAZÃO SOCIAL DO DETENTOR DE REGISTRO DO MEDICAMENTO	VP e VPS	500 MG PO LIOF SOL INFUS IV CT FA VD AMB

27/06/2025	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP e VPS	500 MG PO LIOF SOL INFUS IV CT FA VD AMB
------------	----	--	----	----	----	----	--	----------	--