

**EVOLABIS**

**Evoclass<sup>®</sup>**

**Evolabis Produtos Farmacêuticos Ltda.  
Pó Liofilizado Injetável  
20mg**

**EVOCLASS®**  
cloridrato de daunorrubicina

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**EVOCLASS®**  
cloridrato de daunorrubicina

**APRESENTAÇÕES:**

EVOCLASS® pó liofilizado injetável 20 mg em embalagem contendo 1 frasco-ampola.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL EXCLUSIVO POR VIA INTRAVENOSA.**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO.**

**COMPOSIÇÃO:**

Cada frasco-ampola de EVOCLASS® pó liofilizado injetável contém 20 mg de daunorrubicina (como cloridrato). Após reconstituição do pó com 10 mL de água para injetáveis, cada mL de EVOCLASS® contém o equivalente a 2 mg de daunorrubicina.

Excipiente: manitol.

**CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO.**

**II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

EVOCLASS® (cloridrato de daunorrubicina) está indicado nos seguintes casos:

- Leucemia aguda (linfocítica, mielocítica e eritrocitária);
- Carcinomas: tumores sólidos de crianças, tais como neuroblastoma;
- Linfomas, linfomas não-Hodgkin.

**2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

EVOCLASS® é um agente antineoplásico (medicamento usado no tratamento de neoplasias) que exerce seus efeitos citotóxicos (que causa destruição celular) / antiproliferativos (que inibe o crescimento celular) através da interferência em várias funções bioquímicas e biológicas nas células.

**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**EVOCLASS® não deve ser usado nos seguintes casos:**

- Hipersensibilidade (alergia) ao cloridrato de daunorrubicina, a outros componentes da fórmula ou a outras antraciclinas ou antracenedionas (classe de medicamentos do EVOCLASS®);
- Mielossupressão (diminuição da função da medula óssea) persistente;
- Presença de infecções graves / generalizadas;
- Insuficiência hepática ou renal grave (falência da função do fígado ou dos rins);
- História prévia ou atual de arritmia grave (alteração do ritmo do coração) e insuficiência miocárdica (incapacidade do coração bombear a quantidade adequada de sangue);
- Infarto do miocárdio recente (morte das células do músculo cardíaco devido à diminuição da quantidade de sangue/oxigênio);
- Tratamento prévio com doses cumulativas máximas de daunorrubicina, outras antraciclinas e/ou antracenedionas;
- Amamentação.

**4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

EVOCLASS® deve ser administrado somente sob a supervisão de um médico experiente no uso de terapia citotóxica.

Pacientes devem se recuperar de toxicidades agudas de tratamentos anteriores, tais como estomatites (inflamação da mucosa da boca), neutropenia (diminuição do número de neutrófilos, células de defesa do organismo), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas, células de coagulação do organismo) e infecções generalizadas, antes de iniciar tratamento com EVOCLASS®.

**Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.**

**Toxicidade Hematológica**

São esperadas mielossupressão e toxicidade hematológica. Portanto, é necessário realizar exame da medula óssea para avaliar a resposta e exame de sangue antes e durante cada ciclo de tratamento. Geralmente, o sangue atinge o ponto mais baixo em 10 a 14 dias e as contagens começam a normalizar depois deste intervalo. As consequências clínicas da mielossupressão grave incluem febre, infecções, sepse/septicemia, choque séptico, hemorragias, hipóxia tecidual (diminuição do fornecimento de oxigênio aos tecidos) ou morte. Durante o ciclo de tratamento, cuidado especial deve ser dispensado aos pacientes com neutropenia grave e febre (baixo número de neutrófilos no sangue associado à febre).

**Leucemia Secundária**

Foi relatada leucemia secundária (que surge como consequência de tratamento quimioterápico anterior). Leucemia secundária é mais comum quando tais fármacos são administrados em combinação com agentes antineoplásicos que causam dano ao DNA, em combinação com radioterapia, quando pacientes são pré-tratados intensivamente com fármacos citotóxicos, ou quando doses de antraciclinas são aumentadas. Essas leucemias podem levar de 1 a 3 anos para se tornarem clinicamente evidentes.

**Função Cardíaca**

Cardiotoxicidade (toxicidade cardíaca) é um risco do tratamento com antraciclinas que pode se manifestar por eventos precoces (ou seja, agudo) ou tardios.

Eventos precoces (ou seja, agudo): alterações no ritmo do coração registradas no exame de eletrocardiograma. Eses efeitos geralmente não indicam o desenvolvimento de cardiotoxicidade tarde e geralmente, não tem importância clínica nem levam a interrupção do tratamento.

Eventos tardios: a cardiotoxicidade tardia geralmente se desenvolve dentro de 2 a 3 meses após o término do tratamento, mas eventos mais tardios (vários meses a anos após o término do tratamento) também foram relatados. Manifesta-se pela redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE: quantidade de sangue bombeado do coração para as artérias) e/ou sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC: incapacidade do coração bombear a quantidade adequada de sangue).

A função cardíaca deve ser avaliada antes dos pacientes receberem tratamento com daunorrubicina e deve ser monitorada durante a terapia.

Fatores de risco para toxicidade cardíaca incluem doença cardiovascular, radioterapia anterior ou concomitante na região do tórax que abrange o coração, terapia prévia com outras antraciclinas ou antracenedionas e uso concomitante de fármacos que também podem causar danos ao coração.

Em lactentes e crianças, parece haver maior susceptibilidade à toxicidade cardíaca antraciclina-induzida, e deve-se realizar avaliação periódica, a longo prazo, da função cardíaca.

**Gastrintestinal**

A daunorrubicina pode causar náusea e vômito, que podem ser prevenidos ou controlados pela administração de terapia antiemética (que combate náuseas e vômitos) apropriada.

Pode ocorrer mucosite (úlcera na mucosa dos órgãos do aparelho digestivo) e os pacientes devem ser orientados a manterem uma higiene oral adequada. A maioria dos pacientes se recupera desse evento adverso por volta da terceira semana de tratamento.

**Função Hepática**

A principal via de eliminação da daunorrubicina é o sistema hepatobiliar (fígado e vias biliares). A quantidade de bilirrubina (substância produzida pela degradação da hemoglobina) no sangue deve ser avaliada antes e durante o tratamento com a daunorrubicina. São recomendadas doses mais baixas nesses pacientes com aumento da bilirrubina no sangue. Pacientes com alteração grave da função do fígado não devem receber daunorrubicina.

### **Função Renal**

A insuficiência renal (diminuição da função dos rins) também pode aumentar a toxicidade das doses recomendadas de daunorrubicina. Portanto, a função renal deve ser avaliada antes do início do tratamento com daunorrubicina.

### **Síndrome da Lise Tumoral (sintomas provocados pela destruição das células do câncer)**

A daunorrubicina pode levar ao aumento das quantidades de ácido úrico, potássio, fosfato de cálcio e creatinina no sangue, em consequência da destruição das células tumorais.

### **Efeitos no Local da Injeção**

Fleboesclerose pode resultar de uma injeção em vasos pequenos ou de injeções repetidas na mesma veia.

Seguindo os procedimentos de administração recomendados, pode-se minimizar os riscos de flebite (inflamação da veia)/tromboflebite (inflamação da veia com formação de coágulo) no local de injeção.

### **Extravasamento**

O extravasamento de daunorrubicina durante a injeção intravenosa (injeção acidental ou escape da medicação de dentro da veia para os tecidos vizinhos) pode produzir dor no local, lesão grave do tecido com formação de bolhas e até morte tecidual.

### **Alopecia (perda de cabelo)**

Alopecia completa envolvendo crescimento da barba e do couro cabeludo, pelos da axila e pubianos ocorre quase sempre com doses plenas de daunorrubicina. Geralmente é reversível, com recrescimento dos pelos, dentro de 2 ou 3 meses após o término da terapia.

### **Efeitos imunossupressores / Aumento da suscetibilidade a infecções**

A utilização de vacinas em pacientes que estejam recebendo tratamento antitumoral pode resultar em infecções graves ou fatais.

### **Uso durante a Gravidez e Lactação**

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

### **Fertilidade**

A daunorrubicina pode induzir dano cromossômico em espermatozoides humanos, ou seja, levar a alterações genéticas e a malformação fetal. Homens recebendo tratamento com daunorrubicina devem utilizar métodos anticoncepcionais eficazes.

### **Gravidez**

Assim como outros fármacos antineoplásicos (medicamentos usados no tratamento de neoplasias), a daunorrubicina apresentou potencial teratogênico (que causa malformação no feto), mutagênico (que causa alteração genética) e carcinogênico (que causa neoplasia) em animais. De acordo com dados experimentais, a daunorrubicina deve ser considerada como uma causa potencial de malformação fetal quando administrada a mulheres grávidas. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, embora as poucas mulheres que receberam daunorrubicina durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez tenham gerado crianças aparentemente normais.

Como regra geral, recomenda-se que a daunorrubicina não seja administrada a pacientes grávidas. Caso o fármaco seja usado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar durante o tratamento com o medicamento, a mulher deve ser informada do risco potencial para o feto. Mulheres com potencial para engravidar e que vão receber

daunorrubicina, devem ser alertadas quanto ao perigo potencial para o feto e devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o tratamento. A daunorrubicina deve ser administrada durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

#### **Lactação**

Não se sabe se a daunorrubicina, substância presente no EVOCLASS®, é excretada no leite humano. Como regra geral, recomenda-se que a daunorrubicina não seja administrada a mães que estejam amamentando.

#### **Interações Medicamentosas**

Pode ocorrer acentuação da toxicidade na medula óssea, no sangue ou nos órgãos gastrintestinais com a utilização associada a outros quimioterápicos.

A daunorrubicina apresenta interação com vacinas, colchicina, probenecida e sulfpirazona, dactinomicina, alcaloides da vinca e medicamentos para o coração. Também pode aumentar a concentração de ácido úrico no sangue.

#### **Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas**

Não há relatos relacionando, explicitamente, os efeitos do tratamento com a daunorrubicina sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

Outras informações podem ser fornecidas pelo seu médico.

Para maiores informações consulte seu médico ou a bula com Informações técnicas aos profissionais de saúde.

### **5.ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

**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.**

EVOCLASS® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz.

**Após a reconstituição, a solução de cloridrato de daunorrubicina é estável físico-quimicamente por 48 horas a 25°C ou sob refrigeração (2 – 8°C) e, após diluição em soro glicosado a 5% ou soro fisiológico até a concentração mínima de 0,02 mg/ml, as soluções são estáveis físico-quimicamente por 48 horas a 25°C e protegidas da luz, a partir do momento inicial da reconstituição.**

O prazo de validade do EVOCLASS® (cloridrato de daunorrubicina) é de 24 meses.

**Características do produto:** EVOCLASS® se apresenta em frasco de vidro âmbar contendo uma massa alaranjada esponjosa. A solução reconstituída é uma solução límpida e alaranjada.

**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**

### **6.COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

O EVOCLASS® deve ser administrado apenas por injeção intravenosa (IV).

EVOCLASS® é um medicamento de uso restrito a hospitais ou ambulatórios especializados, portanto, a preparação e administração devem ser feitas por profissionais treinados em ambiente hospitalar ou ambulatorial. Outras informações podem ser fornecidas pelo seu médico.

Para maiores informações consulte seu médico ou a bula com Informações técnicas aos profissionais de saúde.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.**

### **7.O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Como o EVOCLASS® é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se o paciente não receber uma dose deste medicamento, o médico deve redefinir a programação do tratamento. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

**8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

As reações adversas estão relacionadas por grupo sistêmico, categoria de frequência e grau de gravidade. As categorias de frequência são definidas como: muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento), muito raras (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento), desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis). (Ver também a seção 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?)

Foram relatadas as seguintes reações adversas:

**Infecções e Infestações:**

Muito comum: infecção, sepse/septicemia (infecção generalizada).

Desconhecido: choque séptico (sepse grave).

**Neoplasias Benignas e Malignas (incluindo cistos e pólipos):**

Incomum: leucemia mieloide aguda (neoplasia das células do sangue).

Desconhecido: síndrome mielodisplásica (diminuição da produção das células da medula óssea com potencial para se transformar em leucemia).

**Sangue e Sistema Linfático:**

Muito comum: insuficiência da medula óssea (alteração na função da medula que produz o sangue), granulocitopenia (diminuição do número de plaquetas, células da coagulação), leucopenia (diminuição do número de leucócitos no sangue), neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas) e anemia (diminuição do número de células vermelhas do sangue: hemácias).

**Sistema Imune:**

Desconhecido: reações anafiláticas e anafilactoides (reações alérgicas graves).

**Metabolismo e Nutrição:**

Desconhecido: desidratação (perda excessiva de água e sais minerais do organismo). Pode ocorrer hiperuricemias aguda (aumento do ácido úrico no sangue) com possibilidade de insuficiência renal (diminuição da função dos rins), especialmente na presença de contagem elevada dos leucócitos (células de defesa) no pré-tratamento.

**Cardíaco:**

Muito comum: cardiomiopatia (prejuízo da função do músculo do coração levando ao seu funcionamento inadequado) clinicamente manifestada por dispneia (falta de ar), cianose (coloração azul-arroxeadas da pele por falta de oxigênio), edema periférico cardíaco (inchaço), hepatomegalia (aumento do fígado), ascite (acúmulo de líquido dentro da cavidade abdominal), efusão pleural (presença de líquido entre as membranas que protegem o coração) e insuficiência cardíaca congestiva (incapacidade do coração bombear a quantidade adequada de sangue).

Incomum: infarto do miocárdio (morte das células do músculo cardíaco devido à diminuição da quantidade de sangue/oxigênio).

Desconhecido: isquemia miocárdica (angina pectoris) (diminuição do fornecimento de sangue para o coração), fibrose endomiocárdica (endurecimento do coração), pericardite (inflamação da membrana que reveste o coração) / miocardite (inflamação das fibras do coração), taquiarritmias supraventricular, tais como taquicardia sinusal, extra-sístoles ventriculares (contrações anormais do coração), bloqueio atrioventricular (problemas no ritmo do coração).

**Vascular:**

Muito comum: hemorragia (sangramento)

Desconhecidos: rubor (vermelhidão), choque (queda de pressão), tromboflebite (inflamação da veia com formação de coágulos) e fleboesclerose (endurecimento da veia). Esclerose venosa pode resultar de injeção do medicamento num vaso (veia) de pequeno calibre (fino) ou de injeções repetidas na mesma veia.

**Respiratório, Torácico e Mediastinal:**

Desconhecido: hipóxia (falta de oxigênio nas células).

**Gastrintestinal:**

Muito comum: náusea/vômito, diarreia (aumento no número e na quantidade de fezes eliminadas diariamente),

# **EVOLABIS**

esofagite (inflamação do esôfago), mucosite/estomatite (inflamação da mucosa da boca que pode causar dor ou sensação de queimação, eritema (vermelhidão), erosão-ulceração, sangramento, infecções).

Comum: dor abdominal.

Desconhecido: colite, (inflamação nos intestinos).

## **Pele e Tecido Subcutâneo:**

Muito comum: alopecia (perda de cabelo), eritema (vermelhidão), *rash* (vermelhidão da pele).

Desconhecido: dermatite de contato (reação alérgica da pele por contato), fenômeno de hipersensibilidade, prurido (coceira), hiperpigmentação (escurecimento) da pele e unha, urticária (alergia da pele).

## **Renal e Urinário:**

Desconhecido: cromatúria (urina de cor vermelha) por 1 ou 2 dias após administração.

## **Sistema Reprodutivo e Mamas:**

Desconhecido: amenorreia (ausência de menstruação), azoospermia (ausência completa de espermatozoides no ejaculado).

## **Geral e no Local de Administração:**

Muito comum: pirexia (febre), dor.

Comum: flebite local (inflamação da veia)

Desconhecido: calafrios, morte, hiperpirexia (febre alta), extravasamento da medicação (injeção accidental ou escape da medicação de dentro da veia para os tecidos vizinhos) com consequente dor local imediata, sensação de queimação, podendo levar a celulite grave (inflamação e infecção da pele ao redor do extravasamento), ulceração (formação de feridas) e necrose do tecido (morte das células da pele).

## **Alterações Laboratoriais/de Exames Complementares:**

Muito comum: aumento da concentração de bilirrubina (substância resultante da destruição e metabolização da célula sanguínea) no sangue, aumento da aspartato aminotransferase (AST) e aumento da fosfatase alcalina do sangue (enzimas do sangue que refletem a função do fígado).

Comum: anormalidades no eletrocardiograma (alteração na onda ST-T do eletrocardiograma, anormalidades no complexo QRS do eletrocardiograma, anormalidades na onda T do eletrocardiograma).

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

## **9.O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

A superdosagem aguda com daunorrubicina resultará em mielossupressão grave (principalmente leucopenia e trombocitopenia), efeitos tóxicos gastrintestinais (principalmente mucosite) e complicações cardíacas agudas.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **III- DIZERES LEGAIS:**

MS nº 1.5980.0018

Resp. Tec. Farm.: Dra. Liz Helena G. Afonso

CRF-SP nº 8182

Fabricado por:

Fármaco Uruguayo S.A.

Avenida Dámaso Antonio Larrañaga, 4479.

Montevidéu, Uruguai

Registrado, Importado e Distribuído por:

**Evolabis Produtos Farmacêuticos Ltda.**

R. Urussuí, 92 – 10º andar, cj. 101/104

São Paulo – SP.

CNPJ nº 05.042.410/0001-19

**EVOLABIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.  
USO RESTRITO A HOSPITAIS.  
CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO.**

 **0800 707 7499**  
[www.evolabis.com.br](http://www.evolabis.com.br)

®Marca Registrada de:  
**Evolabis Produtos Farmacêuticos Ltda.**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 14/06/2013.**



BUP10V02

**Histórico de alterações da bula**

Dados da submissão eletrônica			Data da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
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
11/07/2014		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					9. Reações adversas	VP e VPS	20MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD AMB X 10ML
12/09/2013	0769261/13-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					<b>II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE</b> 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? <b>III- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:</b> 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	
25/07/2013	606399/13-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/2012					Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico (adequação à RDC 47/2009). Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VP e VPS	