

Evorubicin[®]

Evolabis Produtos Farmacêuticos Ltda.
Pó Liofilizado Injetável
10 e 50mg

The logo for Evolabis, featuring the word "EVOLABIS" in white, bold, sans-serif capital letters on a dark blue rectangular background.

Evorubicin[®]
cloridrato de doxorubicina

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Evorubicin[®]
cloridrato de doxorubicina.

APRESENTAÇÕES

Evorubicin[®] pó liofilizado injetável de 10 mg ou 50 mg em embalagem contendo 1 frasco-ampola.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA OU INTRAVESICAL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO.

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola de Evorubicin[®] contém 10 mg ou 50 mg de cloridrato de doxorubicina.

Excipiente: lactose.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Evorubicin[®] (cloridrato de doxorubicina) pó liofilizado injetável é indicado no tratamento das neoplasias a seguir: carcinoma da mama, pulmão, bexiga, tireoide e também carcinoma ovariano; sarcomas ósseos e dos tecidos moles; linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin; neuroblastoma; tumor de Wilms; leucemia linfoblástica aguda e leucemia mieloblástica aguda. A doxorubicina tem proporcionado resultados positivos nos tumores superficiais da bexiga por administração intravesical após ressecção transuretral. Outros tumores sólidos têm respondido também, mas o estudo destes até o presente momento é muito limitado para justificar indicações específicas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

• **Carcinoma de mama**

Taxas de resposta de 60 a 80% foram alcançadas com esquemas quimioterápicos em combinação (por exemplo: CMFP, FAC, CAP), enquanto o uso de agentes únicos produziu respostas de 20 a 40%. Em mulheres com envolvimento nodal extensivo, o uso sequencial de doxorubicina (4 ciclos) seguido por CMF (8 ciclos) foi superior à terapia alternada de CMF (2 ciclos) e doxorubicina (1 ciclo), em um total de 12 ciclos.

Adjuvância: a avaliação do tratamento em adjuvância utilizando o esquema AVCF (doxorubicina, vincristina, 5-fluoruracila e ciclofosfamida) em 336 mulheres com câncer de mama em estágio II após 15 anos foi a seguinte: sobrevida livre de doença = 54% e sobrevida global = 58%. O esquema utilizou doses de doxorubicina (30 mg/m²), vincristina (1 mg/m²), 5-FU (400 mg/m²) e ciclofosfamida (300 mg/m²), com ciclos a cada 28 dias por um total de 6 ciclos. Embora pacientes com insuficiência cardíaca prévia tenham sido excluídas do estudo, foi observada toxicidade cardíaca em 12 pacientes, sendo que 3 pacientes morreram devido a essa toxicidade. Com um acompanhamento mediano de 130 meses, mais da metade das pacientes estava viva e livre da doença.

Doença metastática: a análise dos dados de 1581 pacientes com câncer de mama metastático (CMM) tratados com esquemas quimioterápicos contendo doxorubicina, entre 1973 e 1982 no *M.D. Anderson Cancer Center* – EUA revelaram uma taxa de resposta completa (RC) de 16,6% e uma resposta parcial (RP) de 48,5%; a sobrevida mediana livre de progressão (SLP) e a sobrevida mediana global (SG) foram respectivamente de 11,5 e 21,3 meses. Os pacientes que alcançaram RC tiveram SLP e SG de 22,2 e 41,8 meses, respectivamente, enquanto que os pacientes que tiveram RP tiveram SLP e SG de 14 e 24,6 meses, respectivamente. Os principais esquemas utilizados envolveram: FAC (fluoruracila, doxorubicina e ciclofosfamida), VAC + 5-FU (vincristina, doxorubicina e

ciclofosfamida), FAI (fluoruracila, doxorrubicina e ifosfamida) ou a combinação desses agentes com bacilo de Calmette-Guerin, levamisol, vitamina E ou terapia hormonal.

Em estudos clínicos de fase I, a terapia combinada de doxorrubicina e paclitaxel apresentou taxas de resposta de 83% em mulheres com câncer de mama localmente avançado ou metastático, com duração mediana de resposta de 9 meses. Esses dados foram corroborados em um estudo fase II que avaliou essa combinação, com taxas de resposta objetiva de 77%. Nesse estudo foram utilizadas doses de doxorrubicina de 50 mg/m² e doses de paclitaxel de 220 mg/m², com ciclos sendo repetidos a cada 3 semanas. Um estudo de fase III (n=262 pacientes) dessa associação comparada ao esquema FAC demonstrou melhor sobrevida mediana, tempo para progressão da doença e taxa de resposta com o esquema AP. Os dados de eficácia foram: tempo mediano para progressão da doença: AP= 8,3 meses vs. FAC= 6,2 meses (p=0,034); sobrevida mediana: AP= 23,3 meses vs. FAC= 18,3 meses (p=0,013); resposta global: AP= 68% vs. FAC= 55% (p=0,032). Os medicamentos foram administrados a cada 21 dias por 8 ciclos.

Em um estudo fase III, a associação de doxorrubicina + docetaxel (AT) foi superior ao esquema AC (doxorrubicina + ciclofosfamida) em termos de tempo para progressão e resposta global no tratamento de 1ª linha do CMM. O esquema AT (doxo: 50 mg/m² + docetaxel: 75 mg/m², a cada 3 semanas), comparado ao esquema AC (doxo: 60 mg/m² + ciclo: 600 mg/m², a cada 3 semanas), apresentou tempo para progressão do tumor (TPT) mediano de 35,9 semanas vs. 31,9 semanas (p=0,023); respostas globais de 59% vs. 47% (p=0,009) e tempo para falha de tratamento (TFT) mediano de 25,6 semanas vs. 23,7 semanas (p=0,048). A sobrevida global não diferiu entre os grupos de tratamento (22,5 meses com AT e 21,7 meses com AC).

- **Pulmão**

O esquema de tratamento AVE (doxorrubicina, vincristina e etoposídeo) foi mais efetivo que o esquema CAV (doxorrubicina, vincristina, ciclofosfamida) no tratamento do câncer de pulmão de pequenas células. O esquema AVE produziu respostas globais de 76% vs. 61% com o regime CAV e respostas completas de 51% vs. 32%, respectivamente. A toxicidade também foi menor nos pacientes tratados com o regime AVE.

A combinação de etoposídeo (102 mg/m²), doxorrubicina (40 mg/m²) e vincristina (1,4 mg/m²) (com irradiação suplementar) produziu resposta completa ou parcial em 47 de 63 pacientes (74%) com câncer de pulmão de pequenas células. A sobrevida mediana foi de 12 meses nos pacientes com doença limitada e de 6 meses em pacientes com doença extensiva, e a taxa de sobrevida em 2 anos foi de 26% em pacientes com doença limitada.

- **Bexiga**

Terapia neoadjuvante: em um estudo randomizado de fase III com pacientes com carcinoma de bexiga de células transicionais, a utilização de 3 ciclos de quimioterapia contendo metotrexato, vinblastina, doxorrubicina e cisplatina (MVAC) antes da cistectomia produziu uma sobrevida mediana de 74,7 meses comparado com 43,2 meses em pacientes submetidos apenas a cistectomia (p=0,044). Em outro estudo, a associação do esquema MVAC com cirurgia foi benéfica em pacientes com câncer de bexiga localmente avançado. Nesse estudo, 44 pacientes receberam quimioterapia seguida por cistectomia radical caso o tumor respondesse à quimioterapia: foram observadas respostas completas em 34% dos pacientes (grupo T0) e ausência de resposta foi observada em 66% dos pacientes (grupo T+). Após 48 meses, 50% dos pacientes no grupo T0 estavam vivos comparados com 27% no grupo T+.

Terapia adjuvante: em um estudo clínico randomizado com 443 pacientes com carcinoma de bexiga transicional superficial, o tratamento com ressecção transuretral + quimioterapia adjuvante com doxorrubicina ou etoglicida foi mais efetivo que a ressecção transuretral isoladamente. Os pacientes receberam a doxorrubicina por instilação intravesical (50 mg) 3 a 14 dias após a ressecção transuretral. O tempo para recorrência foi significativamente maior no grupo que recebeu a doxorrubicina comparado com a ressecção transuretral isoladamente (após 3 anos: 56% sem recorrência no grupo da doxorrubicina vs. 29% sem recorrência no grupo sem tratamento). Não houve diferença entre os grupos com relação à progressão para invasão muscular, aumento da categoria do tumor ou sobrevida global.

Doença metastática: o esquema MVAC (contendo doxorrubicina) apresentou taxas de resposta completa de 30 a 40% em pacientes com câncer de bexiga metastático. Alguns estudos demonstram taxas de sobrevida de 14,8 meses nesse cenário de tratamento.

- **Tireoide**

O uso de doxorrubicina + estreptozocina alternado com 5-FU + dacarbazina produziu 15% de resposta parcial e 50% de taxa de estabilização da doença no tratamento de tumores de tireoide medular avançado rapidamente progressivo. Cerca de 15% dos pacientes apresentaram resposta tumoral parcial com duração mediana de 27 meses, enquanto 50% dos pacientes apresentaram estabilidade da doença durante uma média de 23 meses. A mortalidade global após 25 meses de acompanhamento foi de 35%.

- **Carcinoma Ovariano**

Um esquema de tratamento utilizando hexametilmelamina, ciclofosfamida, cisplatina e doxorrubicina em ciclos, a cada 4 semanas (HCAP), produziu uma resposta objetiva em 53 de 55 pacientes (96%) com carcinoma epitelial de ovário avançado. Tumores residuais limitados (diâmetro do tumor de 3 cm ou menos) estavam presentes em 20 pacientes após a cirurgia citoredutora inicial. A sobrevida mediana foi de 45 meses, com 10 pacientes (18%) permanecendo livres de recorrência com 83 e 108 meses após o início do tratamento. Em outro estudo clínico, o regime CAP (ciclofosfamida, doxorrubicina, cisplatina) foi superior ao esquema CP (ciclofosfamida e cisplatina) ou ao uso de cisplatina isolado em termos de resposta em câncer de ovário avançado. Esse esquema (CAP), entretanto, não se mostrou superior a esses outros esquemas em termos de resposta patológica completa, sobrevida global ou sobrevida livre de doença. Adicionalmente, a toxicidade (principalmente mielossupressão) foi maior com o regime CAP.

- **Sarcomas Ósseos**

Um estudo comparando a utilização do esquema doxorrubicina + cisplatina com um esquema complexo com várias drogas quimioterápicas (envolvendo vincristina, metotrexato, ácido folínico, doxorrubicina, bleomicina, ciclofosfamida e dactinomicina) não mostrou diferenças de sobrevida entre os tratamentos. A quimioterapia foi utilizada no pré e no pós-operatório, em esquemas variados nos 2 regimes de tratamento. A sobrevida mediana foi de 64,9% em 3 anos e de 55,2% em 5 anos em ambos os grupos; a sobrevida livre de progressão foi de 47,0% em 3 anos e 43,7% em 5 anos em ambos os grupos. Além disso, o perfil de toxicidade foi similar em ambos os grupos.

- **Sarcoma de Partes Moles**

Os resultados de um estudo de fase II (n=20) com sarcoma de partes moles avançado ou metastático indicaram que o tratamento com uma combinação de vincristina, adriamicina e ciclofosfamida (VAC) alternado com ifosfamida e etoposídeo (IE) produziu uma taxa de resposta de 45%, com sobrevida mediana de 10 meses em todo o grupo e de 14 meses nos pacientes responsivos. Os estudos que avaliaram a utilização de doxorrubicina como a antraciclina do esquema não demonstraram diferenças em termos de controle da doença local, sobrevida livre de metástases, sobrevida livre de doença ou sobrevida global. Entretanto, um subgrupo de pacientes com sarcoma de tronco teve melhora na sobrevida livre de doença.

- **Linfomas de Hodgkin/ Não-Hodgkin**

A doxorrubicina está incluída em diversos regimes quimioterápicos utilizados no tratamento de linfoma não- Hodgkin. Também está incluída nos regimes de escolha para linfoma de células grandes e linfoma de Burkitt. Em linfomas não-Hodgkin, os esquemas quimioterápicos em associação (entre eles o CHOP: ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) mostraram prolongada sobrevida livre de progressão em até 37% dos pacientes. O esquema CHOP ainda é considerado o padrão de tratamento, visto que outros regimes com fármacos mais tóxicos não demonstraram melhora dos parâmetros de sobrevida.

- **Neuroblastoma**

Em crianças com neuroblastoma estágio III, maiores de 1 ano de idade, foi observada melhora de sobrevida com tratamento intensivo multimodal. Além da cirurgia e radioterapia, foi utilizada quimioterapia com MADDOC (mecloretamina, doxorrubicina, cisplatina, dacarbazina, vincristina e ciclofosfamida) ou cisplatina + ciclofosfamida para indução seguida por MADDOC. Nesses casos, foi obtida sobrevida livre de eventos em 72% dos pacientes após um acompanhamento médio de 85 meses.

- **Tumor de Wilms**

Em tumores com estágios II e III, o tratamento recomendado envolve nefrectomia + quimioterapia com esquema VACA (vincristina, dactinomicina com ou sem ciclofosfamida, com ou sem doxorubicina), sendo esse esquema o padrão de tratamento para esse tipo de tumor.

- **LLA/LMA**

Em adultos com LLA (leucemia linfoblástica aguda), a taxa de remissão clínica melhorou de 75% (histórica) para 90% com a adição de doxorubicina ao esquema contendo vincristina e prednisona. Além disso, a adição de doxorubicina elevou a sobrevida de menos de 1 ano para uma média de 31 meses.

Em LMA (leucemia mielógena aguda), a combinação de etoposídeo, citarabina, doxorubicina e 6-tioguanina foi efetiva, com taxa de remissão completa em 94% dos pacientes abaixo dos 50 anos e 75% em pacientes acima dos 50 anos (associado à curta duração da terapia para esse grupo de pacientes). As taxas de remissão para LMA primário foram de 86% e para a recidiva de LMA foram de 83%. Esse regime mostrou-se efetivo na LMA primária ou recorrente.

Em outro estudo, um esquema com 5 fármacos (doxorubicina, citarabina, tioguanina, prednisona e vincristina) resultou em remissão completa em 82% dos pacientes com LMA aguda sob indução inicial e em 67% dos pacientes submetidos à reindução. O tempo mediano para remissão foi de 32 dias.

Referências bibliográficas:

- Blajman C, Balbiani L, Block J, et al. A prospective, randomized Phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil with vinorelbine plus doxorubicin in the treatment of advanced breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85 (5): 1091-1097.
- Colozza M, Gori S, Mosconi AM, et al. Induction chemotherapy with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide (CAP) in a combined modality approach for locally advanced and inflammatory breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 10-17.
- Bonadonna G, Zambetti M & Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. *JAMA* 1995; 273: 542-547.
- Ferriere J-P, Charrier S, Cure H, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin-containing regimen for 326 stage II breast cancers: 15-year results. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 219-225.
- Rahman ZU, Frye DK, Smith TL, et al. Results and long term follow-up for 1581 patients with metastatic breast carcinoma treated with standard dose doxorubicin-containing chemotherapy. *Cancer* 1999; 85 (1): 104-111.
- Dombernowsky P, Gehl J, Boesgaard M, et al. Doxorubicin and paclitaxel, a highly active combination in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 23-27.
- Nabholtz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21 (6): 968-975.
- Abratt RP, Salton DGM, Malan JR et al. A prospective randomised study in limited disease small cell carcinoma-doxorubicin and vincristine plus either cyclophosphamide or etoposide. *Eur J Cancer* 1995; 31: 1637-1639.
- Abratt RP, Willcox PA & Hewitson RH. Etoposide combination therapy for small cell carcinoma of the lung. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 20: 83-84.
- Sternberg CN, de Mulder PHM, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924. *J Clin Oncol* 2001; 19 (10): 2638-2646.
- Kurth K, Tunn U, Ay R, et al. Adjuvant chemotherapy for superficial transitional bladder carcinoma: long-term results of a european organization for research and treatment of cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid, and transurethral resection alone. *J Urol* 1997; 158: 378-384.
- Ozen H. Prognostic factors and therapy for superficial and invasive bladder cancer. *Current Opinion in Oncology* 1991; 3: 553-558.
- Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, et al. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 2000; 83 (6): 715-718.

Hainsworth JD, Grosh WW, Burnett LS, et al. Advanced ovarian cancer: long-term results of treatment with intensive cisplatin-based chemotherapy of brief duration. *Ann Intern Med* 1988; 108: 165-170.

Hainsworth JD, Jones HW III, Burnett SL, et al. The role of hexamethylmelamine in the combination chemotherapy of advanced ovarian cancer: A comparison of hexamethylmelamine, cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (H-CAP) versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CAP). *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 410-415.

Gruppo Interegionale Cooperativo Oncologico Ginecologia. Randomised comparison of cisplatin with cyclophosphamide/cisplatin and with cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin in advanced ovarian cancer. *Lancet* 1987; 2: 353-359.

Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the european osteosarcoma intergroup. *Lancet* 1997; 350: 911-917.

West DC, Shamberger RC, Macklis RM, et al. Stage III neuroblastoma over 1 year of age at diagnosis: improved survival with intensive multimodality therapy including multiple alkylating agents. *J Clin Oncol* 1993; 11: 84-90.

DeVita VT, Hellman S & Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Company 1989.

Aviles A, Sinco A, Rivera R et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with Adriamycin(R), vincristine, and prednisone. *Med Pediatr Oncol* 1983; 11: 141-145.

Bern MM, Wallach SR, Arkin CF et al. Etoposide in combination with cytarabine, doxorubicin, and 6- thioquanine for treatment of acute nonlymphoblastic leukemia in a protocol adjusted for age. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 201-203.

Peterson BA, Bloomfield CD, Bosl GJ et al. Intensive five-drug combination chemotherapy for adult acute non- lymphocytic leukemia. *Cancer* 1980; 46: 663-668.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

• Propriedades Farmacodinâmicas

O cloridrato de doxorubicina de rápida dissolução é um antibiótico antitumoral, citotóxico, da classe das antraciclina, isolado de culturas de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*.

Este produto é solúvel em água para injetáveis e em solução salina fisiológica.

As propriedades citotóxicas da doxorubicina sobre as células malignas e os efeitos tóxicos em vários órgãos parecem estar relacionadas à intercalação nas bases nucleotídicas e à atividade da doxorubicina de se ligar à membrana celular lipídica. A intercalação inibe a replicação nucleotídica e a ação da DNA e RNA-polimerases. A interação da doxorubicina com a topoisomerase-II para formar complexos de DNA passíveis de clivagem parece ser um importante mecanismo da atividade citocida do fármaco. A capacidade da doxorubicina de se ligar à membrana celular pode afetar uma variedade de funções celulares. A reação de redução enzimática da doxorubicina por uma série de oxidases, redutases e desidrogenases dá origem a espécies altamente reativas do radical livre hidroxila. A formação de radicais livres implica na cardiotoxicidade da doxorubicina, devido à redução do Cu(II) e do Fe(III) em nível celular. As células tratadas com doxorubicina manifestaram alterações nas características morfológicas associadas à apoptose ou morte celular programada. A apoptose induzida por doxorubicina pode ser um componente integral do mecanismo de ação celular relacionado ao efeito terapêutico, à toxicidade ou a ambos.

Estudos em animais mostraram atividade em um espectro de tumores experimentais, imunossupressão, propriedades carcinogênicas em roedores, indução de uma variedade de efeitos tóxicos; incluindo toxicidade cardíaca progressiva e retardada, mielossupressão em todas as espécies e atrofia para testes em ratos e cachorros.

• Estudos Clínicos

A efetividade dos regimes quimioterápicos adjuvantes que contêm doxorubicina para o tratamento de câncer de mama precoce foi estabelecida baseada em dados coletados em uma metanálise publicada em 1998 pelo *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* (EBCTCG). O EBCTCG usou os dados primários de estudos relevantes, publicados ou não, em estágios precoces de câncer de mama e atualizações regulares destas análises. Os *endpoints* primários dos estudos de quimioterapia adjuvante foram: sobrevida livre de tumor

(SLT) e sobrevida global (SG). As metanálises compararam a associação de ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluoruracila (CMF) com pacientes sem tratamento (19 estudos que incluíram 7523 pacientes) e CMF com regimes contendo doxorubicina (6 estudos, 3510 pacientes). A SLT e SG estimadas foram usadas para calcular o efeito da CMF em relação ao não tratamento. A taxa de risco para SLT com CMF comparada com a opção de não realizar quimioterapia foi de 0,76 (IC de 95%: 0,71-0,82) e a SG foi de 0,86 (IC de 95%: 0,80-0,93). Com base em uma estimativa conservadora do efeito de CMF (limite inferior do intervalo de confiança de 95% bicaudal do *hazard ratio*) e retenção de 75% do efeito do CMF na SLD, foi determinado que os regimes contendo doxorubicina seriam considerados não-inferiores ao CMF se o limite superior do intervalo de confiança de 95% bicaudal do *hazard ratio* fosse menor que 1,06, isto é, não mais que 6% inferior ao CMF. Cálculo semelhante para SG requereria uma margem de não inferioridade de 1,02.

Seis estudos randomizados usados na metanálise do EBCTCG compararam os regimes contendo doxorubicina com o CMF. Foram avaliadas 3510 mulheres com câncer de mama precocemente diagnosticado com envolvimento dos linfonodos axilares, cerca de 70% no período pré-menopausa e 30% pós-menopausa. Até o momento da metanálise tinham acontecido 1745 primeiras recorrências e 1348 mortes. Os regimes contendo doxorubicina são efetivos e mantêm pelo menos 75% dos eventos adjuvantes do CMF. A taxa de risco para a SLT (doxorubicina: CMF) foi 0,91 (IC de 95%: 0,82-1,01) e para SG foi 0,91 (IC de 95%: 0,81-1,03).

O maior dos seis estudos usados para uma metanálise do EBCTCG era randomizado, aberto e multicêntrico e avaliou aproximadamente 2300 mulheres (80% pré-menopausa e 20% pós-menopausa) com câncer de mama precocemente diagnosticado envolvendo linfonodos axilares. Neste estudo, 6 ciclos convencionais de CMF foram comparados com 4 ciclos de doxorubicina e ciclofosfamida (AC) além de 4 ciclos de AC com 3 ciclos de CMF. Nenhuma diferença estatística significativa foi observada em termos de SLT ou SG.

• Propriedades Farmacocinéticas

Distribuição: a meia-vida de distribuição inicial de aproximadamente 5 minutos sugere uma rápida distribuição tecidual de doxorubicina, enquanto que a eliminação tecidual lenta se reflete em uma meia-vida terminal de 20 a 48 horas. O estado de equilíbrio é atingido com volumes entre 809 e 1214 L/m² e indica a grande recaptção do fármaco nos tecidos. A ligação da doxorubicina e seu principal metabólito (doxorubicinol) às proteínas plasmáticas é de cerca de 74 a 76% e é independente da concentração plasmática de doxorubicina ser até 1,1 µg/mL.

A doxorubicina foi detectada no leite de uma paciente em período de lactação, atingindo o pico de concentração no leite 24 horas após o tratamento, sendo aproximadamente 4,4 vezes maior que a concentração plasmática correspondente. A doxorubicina foi detectável no leite até 72 horas após a terapia com 70 mg/m² de doxorubicina administrada por infusão intravenosa de 15 minutos e 100 mg/m² de cisplatina por infusão intravenosa de 26 horas. O pico de concentração de doxorubicinol no leite foi alcançado após 24 horas e foi de 0,11 µg/mL e a AUC até 24 horas foi de 9,0 µg.h/mL, enquanto que a AUC para doxorubicina foi de 5,4 µg.h/mL.

A doxorubicina não atravessa a barreira hematoencefálica.

Metabolismo: a redução enzimática da posição 7 e a clivagem do açúcar daunosamina resulta em agliconas que são acompanhadas da formação de radical livre; a produção local desses, pode contribuir para a atividade cardiotoxica da doxorubicina. A disposição do doxorubicinol (DOX-OL) em pacientes é limitada pela taxa de formação. A meia-vida terminal do DOX-OL é similar a da doxorubicina. A exposição relativa de DOX-OL, por exemplo, a razão entre a AUC DOX-OL/ AUC doxorubicina, comparada a da doxorubicina, varia entre 0,4 e 0,6.

Excreção: o *clearance* plasmático varia de 324 a 809 mL/min/m² com predomínio do metabolismo e excreção biliar. Aproximadamente 40% da dose aparecem na bile em 5 dias, enquanto que somente 5 a 12% do fármaco e seus metabólitos aparecem na urina durante o mesmo período de tempo. Após 7 dias, < 3% da dose foi recuperada na urina como DOX-OL.

O *clearance* sistêmico de doxorubicina é significativamente reduzido em mulheres obesas com mais de 130% do peso corpóreo ideal. Ocorreu redução significativa no *clearance* sem qualquer alteração no volume de distribuição em pacientes obesos, quando comparado a pacientes normais com menos de 115% do peso corpóreo ideal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

• Farmacocinética em Populações Especiais

Pediátrico: após a administração da dose de 10 a 75 mg/m² de doxorubicina em 60 crianças e adolescentes variando de 2 meses a 20 anos de idade, o *clearance* de doxorubicina alcançou uma média de 1443 ± 114 mL/min/m². Análises adicionais demonstraram que o *clearance* em 52 crianças maiores que 2 anos de idade (1540 mL/min/m²) foi maior quando comparado ao de adultos. Entretanto, o *clearance* em crianças menores que 2 anos de idade (813 mL/min/m²) foi menor quando comparado ao de crianças mais velhas e

aproximou-se dos valores de *clearance* determinados em adultos (vide item 5. Advertências e Precauções e item 8. Posologia e Modo de Usar).

Geriátrico: nenhum ajuste de dose é recomendado baseado na idade, uma vez que a farmacocinética em indivíduos idosos (≥ 65 anos) foi avaliada.

Sexo: um estudo clínico publicado envolvendo 6 homens e 21 mulheres sem qualquer terapia primária com antraciclina, relatou um *clearance* médio significativamente maior no homem comparado às mulheres (1088 mL/min/m² versus 433 mL/min/m²). Entretanto, a meia-vida terminal de doxorubicina foi maior em homens do que em mulheres (54 versus 35 horas).

Raça: a influência da raça na farmacocinética da doxorubicina não foi avaliada.

Insuficiência Hepática: o *clearance* de doxorubicina e doxorubicinol foi reduzido em pacientes com insuficiência da função hepática (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Insuficiência Renal: a influência da função renal na farmacocinética da doxorubicina não foi avaliada.

- **Dados de Segurança Pré-Clínicos**

Carcinogênese e Mutagênese

A doxorubicina foi genotóxica em uma bateria de testes *in vivo* e *in vitro*. Um aumento da incidência de tumores mamários foi relatado em ratos, e uma tendência a atraso ou parada de maturação folicular foi observada em cadelas.

Distúrbio da Fertilidade

A doxorubicina foi tóxica a órgãos reprodutivos masculinos em estudos com animais, produzindo atrofia testicular, degeneração difusa dos túbulos seminíferos e hipospermia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Evorubicin® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à doxorubicina, outras antraciclinas, antracenedionas ou a qualquer componente da fórmula.

As contraindicações para uso intravenoso são: mielossupressão persistente; insuficiência hepática grave; insuficiência miocárdica grave; infarto do miocárdio recente; arritmias graves; tratamento prévio com doses máximas cumulativas de doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina e/ou outras antraciclinas ou antracenedionas (vide item 5. Advertências e Precauções).

As contraindicações para uso intravesical são: infecções do trato urinário; inflamação da bexiga; hematúria.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- **Gerais**

O tratamento com Evorubicin® deve ser realizado somente sob supervisão de profissionais médicos com experiência em terapia citotóxica.

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

O *clearance* sistêmico da doxorubicina é reduzido em pacientes obesos - por ex. > 130% do peso corpóreo ideal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

- **Função Cardíaca**

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

Eventos iniciais (agudos): a cardiotoxicidade inicial da doxorubicina é constituída, principalmente, por taquicardia sinusal e/ou anormalidades eletrocardiográficas, como alterações não-específicas de ondas ST-T. Taquiarritmias, incluindo contrações ventriculares prematuras, taquicardia ventricular e bradicardia, assim como bloqueios atrioventriculares e de ramo também foram relatados.

Geralmente, esses efeitos não predizem desenvolvimento subsequente de cardiotoxicidade tardia, e são raramente de importância clínica; não devendo ser, geralmente, considerados para a interrupção do tratamento com doxorubicina.

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

A função cardíaca deve ser avaliada antes do paciente ser submetido ao tratamento com doxorubicina e deve ser monitorada durante a terapia para minimizar o risco de insuficiência cardíaca grave. O risco pode ser diminuído pela monitoração regular da FEVE (fração de ejeção do ventrículo esquerdo) durante o tratamento, com interrupção imediata da doxorubicina ao primeiro sinal de disfunção. O método quantitativo apropriado para avaliações repetidas da função cardíaca (avaliação da FEVE) inclui angiografia com radioisótopos (MUGA) ou ecocardiografia (ECG). Recomenda-se avaliação cardíaca pré-tratamento com ECO e MUGA ou apenas ECG, especialmente para pacientes com fatores de risco aumentados para cardiotoxicidade. Determinações repetidas da FEVE através de tais exames devem ser realizadas, particularmente com doses cumulativas mais altas de antraciclina. A técnica usada na avaliação cardíaca deve ser consistente durante o acompanhamento.

A probabilidade de ocorrência de ICC, estimada por volta de 1% a 2% em doses cumulativas de 300 mg/m², aumenta lentamente até a dose cumulativa total de 450 a 550 mg/m². A partir desse ponto, o risco de ocorrência de ICC aumenta agudamente, sendo recomendado que não se exceda uma dose cumulativa máxima de 550 mg/m².

Fatores de risco para toxicidade cardíaca incluem doença cardiovascular ativa ou não, radioterapia prévia ou concomitante em região mediastínica/pericárdica, terapia prévia com outras antraciclinas ou antracenedionas e uso concomitante de outros fármacos com capacidade de reduzir a contratilidade cardíaca ou fármacos cardiotoxícos (por. ex. trastuzumabe). As antraciclinas, incluindo a doxorubicina, não devem ser administradas em combinação com agentes cardiotoxícos a menos que as funções cardíacas do paciente sejam estritamente monitoradas. Pacientes recebendo antraciclinas após o término do tratamento com outros agentes cardiotoxícos, especialmente aqueles com meia-vida longa como o trastuzumabe, podem ter um risco aumentado de cardiotoxicidade. A meia-vida do trastuzumabe é de aproximadamente 28,5 dias e o mesmo pode persistir na circulação por até 24 semanas. Portanto, se possível, os médicos devem evitar terapias baseadas em antraciclinas por até 24 semanas após o término do tratamento com trastuzumabe. Se as antraciclinas forem utilizadas antes deste tempo, recomenda-se monitoração cuidadosa da função cardíaca do paciente.

A monitoração da função cardíaca deve ser particularmente rigorosa em pacientes recebendo altas doses cumulativas e naqueles com fatores de risco. No entanto, a cardiotoxicidade com a doxorubicina pode ocorrer em doses cumulativas mais baixas independentemente da presença de fatores de risco cardíacos.

Crianças e adolescentes possuem maior risco de desenvolver cardiotoxicidade tardia após a administração de doxorubicina. Mulheres têm maior risco do que os homens. Avaliação cardíaca periódica é recomendada a fim de monitorar este risco.

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

- **Toxicidade Hematológica**

A exemplo do que ocorre com outros agentes citotóxicos, a doxorubicina pode produzir mielossupressão. O perfil hematológico deve ser avaliado antes e durante cada ciclo da terapia com doxorubicina, incluindo contagem diferencial dos glóbulos brancos. Leucopenia reversível, dose-dependente e/ou granulocitopenia (neutropenia) são as manifestações predominantes da toxicidade hematológica da doxorubicina, constituindo a toxicidade aguda limitante da dose mais comum desse fármaco. A leucopenia e a neutropenia alcançam um nadir entre o 10º e 14º dia após a administração do fármaco; ocorre normalização da contagem de glóbulos brancos/neutrófilos, na maioria dos casos, até o 21º dia. Trombocitopenia e anemia também podem ocorrer. As consequências clínicas da mielossupressão grave incluem febre, infecção, sepse/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipóxia tecidual ou morte.

- **Leucemia Secundária**

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

- **Gastrintestinal**

A doxorubicina é emetogênica. A mucosite/estomatite geralmente aparece no início do tratamento com o fármaco e, se grave, pode progredir em poucos dias para úlceras de mucosa. A maioria dos pacientes se recupera desse evento adverso até a terceira semana de terapia.

- **Função Hepática**

A principal via de eliminação da doxorubicina é o sistema hepatobiliar. A bilirrubina sérica total deve ser avaliada antes e durante o tratamento com doxorubicina. Pacientes com bilirrubina elevada podem apresentar *clearance* mais lento do fármaco, com um aumento da toxicidade geral. Doses menores são recomendadas a esses pacientes (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Pacientes com insuficiência hepática grave não devem receber doxorubicina (vide item 4. Contraindicações).

- **Efeitos no Local de Infusão**

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

- **Extravasamento**

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

- **Síndrome de Lise Tumoral**

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

- **Efeito Imunossupressor / Aumento da Susceptibilidade a Infecções**

Administração de vacinas vivas ou vivas-atenuadas em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos incluindo doxorubicina pode resultar em infecções sérias ou fatais. Vacinação com vacina viva deve ser evitada em pacientes recebendo doxorubicina. Vacinas mortas ou inativas podem ser administradas, entretanto, a resposta a estas vacinas pode ser diminuída.

- **Outros**

A doxorubicina pode potencializar a toxicidade de outras terapias antitumorais. Observou-se exacerbação da cistite hemorrágica induzida pela ciclofosfamida e aumento da hepatotoxicidade da 6-mercaptopurina. Também foi relatada toxicidade do miocárdio, mucosas, pele e fígado, induzida pela irradiação.

Assim como ocorre com outros agentes citotóxicos, tromboflebite e fenômenos tromboembólicos, incluindo embolia pulmonar (fatal em alguns casos), foram coincidentemente relatados com o uso de doxorubicina.

Os pacientes devem ser advertidos de que a doxorubicina pode conferir uma coloração avermelhada à urina até 1-2 dias após a administração.

- **Advertências e Precauções Adicionais para Outras Vias de Administração**

Via Intravesical: a administração de doxorubicina por via intravesical, pode produzir sintomas de cistite química (por ex., disúria, poliúria, noctúria, estrangúria, hematúria, desconforto vesical, necrose da parede vesical) e constrição da bexiga. Atenção especial é necessária para problemas de cateterização (por ex., obstrução uretral devido a tumores intravesicais de grande volume).

- **Uso em Crianças**

As crianças apresentam risco aumentado de desenvolverem cardiotoxicidade tardia. É recomendado acompanhamento com avaliação periódica das funções cardíacas para monitoração dessa possibilidade. A doxorubicina, como componente de regimes quimioterápicos intensivos a pacientes pediátricos, pode contribuir com o distúrbio de crescimento pré-puberal. Pode também contribuir com prejuízo das gônadas, o que é geralmente temporário.

- **Uso durante a Gravidez e Lactação**

Vide também “Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré Clínicos – Carcinogênese, Mutagênese e Distúrbios da Fertilidade”.

Prejuízo na Fertilidade

Em mulheres, a doxorubicina pode causar infertilidade durante o período de administração do fármaco. A doxorubicina pode causar amenorreia. A ovulação e a menstruação parecem retornar após o término da terapia, embora possa ocorrer menopausa prematura. Em homens a doxorubicina é mutagênica e pode induzir dano cromossômico em espermatozoides. A oligospermia ou azoospermia pode ser permanente; no entanto, foi relatado em alguns casos, normalização da contagem de espermatozoides. Isso pode ocorrer após vários anos do término da terapia. Homens submetidos ao tratamento com doxorubicina devem utilizar métodos contraceptivos eficazes.

Uso durante a Gravidez

O potencial embriotóxico da doxorubicina foi confirmado *in vitro* e *in vivo*. Quando administrada a ratas antes e durante o acasalamento, gestação e lactação, a doxorubicina foi tóxica tanto às mães quanto aos fetos.

A doxorubicina implica dano fetal quando administrada a mulheres grávidas. Se uma mulher receber doxorubicina durante a gravidez ou se ficar grávida durante o tratamento, ela deve ser informada sobre o potencial risco para o feto.

Uso durante a Lactação

A doxorubicina é excretada no leite materno (vide item 3. Características Farmacológicas). As mulheres não devem amamentar enquanto estiverem em tratamento com doxorubicina.

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

O efeito da doxorubicina na habilidade de dirigir e operar máquinas não foi sistematicamente avaliado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A doxorubicina é um dos principais substratos do citocromo P450, CYP3A4 e CYP2D6, e glicoproteína P (P-gp). Interações clinicamente significativas têm sido relatadas com inibidores da CYP3A4, CYP2D6 e / ou P-gp (por exemplo, verapamil), resultando em aumento da concentração e efeito clínico da doxorubicina. Indutores do CYP3A4 (por exemplo, fenobarbital, fenitoína, Erva de São João) e indutores P-gp podem diminuir a concentração de doxorubicina.

A adição de ciclosporina a doxorubicina pode resultar em aumentos na área sob a curva concentração-tempo (AUC) para ambos, doxorubicina e doxorubicinol, possivelmente devido a uma diminuição da depuração da droga-mãe e uma diminuição no metabolismo de doxorubicinol. Relatos na literatura sugerem que a adição de ciclosporina à doxorubicina resulta em mais profunda e prolongada toxicidade hematológica do que a observada com doxorubicina sozinha. Coma e convulsões também têm sido descritas com a administração concomitante de ciclosporina e doxorubicina.

A doxorubicina é principalmente usada em combinação com outros fármacos citotóxicos. Ao utilizá-la como parte de esquemas quimioterápicos que combinem fármacos de efeitos farmacológicos semelhantes (por ex. citotoxicidade), é provável que ocorra toxicidade aditiva. Toxicidade aditiva pode ocorrer especialmente com relação à medula óssea e a efeitos hematológicos e gastrointestinais (vide item 5. Advertências e Precauções).

O uso concomitante de doxorubicina com outros fármacos potencialmente cardiotoxicos, bem como o uso concomitante de outros compostos cardioativos (por ex., bloqueadores do canal de cálcio), necessitam de monitoração sobre a função cardíaca durante o tratamento. Alterações na função hepática induzidas por terapias concomitantes podem afetar o metabolismo, a farmacocinética, a eficácia terapêutica e/ou a toxicidade da doxorubicina.

O paclitaxel pode causar aumento das concentrações plasmáticas da doxorubicina e/ou de seus metabólitos quando administrado antes da doxorubicina. Certos estudos indicam que este efeito é menor quando a antraciclina é administrada antes do paclitaxel.

Foram observados tanto aumento (de 21% a 47%) quanto nenhuma alteração na AUC da doxorubicina, quando utilizado o tratamento concomitante com sorafenibe 400 mg duas vezes ao dia. O significado clínico destes achados é desconhecido.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Evorubicin[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz.

A solução reconstituída pode ser armazenada por até 24 horas se mantida sob refrigeração (2-8°C) e protegida da luz. A solução reconstituída diluída em soro fisiológico ou em soro glicosado 5% é estável físico-quimicamente por 24 horas mantidas a temperatura ambiente e protegida da luz, mas se recomenda administrar imediatamente após sua diluição.

O prazo de validade de Evorubicin[®] é de 24 meses após a data de sua fabricação, conforme indicado na embalagem externa do produto.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características do produto: massa liofilizada porosa de cor vermelha alaranjada. Solução reconstituída de cloridrato de doxorubicina em água e em solução de 0,9% de NaCl: Solução límpida e de cor vermelha alaranjada.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

• Administração

Evorubicin[®] é normalmente administrado por via intravenosa. A via intravesical pode ser utilizada conforme indicado. A administração intravesical mostrou-se benéfica no tratamento de câncer superficial de bexiga, bem como na profilaxia de recidiva de tumor após ressecção transuretral.

A doxorubicina não é ativa por via oral e não deve ser administrada por via intramuscular ou intratecal. A doxorubicina deve ser dissolvida em solução de cloreto de sódio a 0,9% ou em água para injetáveis.

Administração Intravenosa

A dose total de Evorubicin[®] por ciclo, pode diferir de acordo com o regime específico de tratamento utilizado (por ex., administrado como agente único ou em combinação com outros fármacos citotóxicos) e de acordo com a indicação.

É recomendado que a administração por via intravenosa seja feita através do tubo de um equipo de infusão de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glicose 5%, independentemente do gotejamento, após a verificação de que a agulha está corretamente na veia. Essa técnica diminui o risco de extravasamento perivenoso do medicamento e permite a lavagem da veia após a administração; **a concentração recomendada é de 2 mg/mL.**

Evorubicin[®] deve ser administrado por via endovenosa através de um dispositivo exclusivo (cloreto de sódio 0,9% ou 5% solução de glicose) por, não menos que 3 minutos e não mais que 10 minutos, para minimizar o risco de trombose ou extravasamento perivenoso. A injeção direta (em “bolus”) não é recomendada devido ao risco de extravasamento, que pode ocorrer mesmo na presença de adequado retorno sanguíneo no momento da aspiração com a agulha (vide item 5. Advertências e Precauções).

Se ocorrerem sinais ou sintomas de extravasamento, a injeção ou infusão deve ser imediatamente interrompida e a pele deve ser lavada copiosamente com água morna e sabão. Se houver suspeita de extravasamento, a aplicação intermitente de gelo no local por 15 minutos, 4 vezes ao dia pode ser útil. O uso de luvas e vestuário próprio para proteção é recomendado durante a preparação e administração do fármaco.

Administração Intravesical

No caso de terapia intravesical, Evorubicin® deve ser dissolvido em água para injetáveis à temperatura ambiente; **a concentração recomendada é de 1 mg/mL**. Após a introdução do solvente, o conteúdo do frasco-ampola dissolver-se-á, agitando suavemente o frasco-ampola, sem inversão, dentro de 30 segundos. Foi demonstrado que a administração de uma dose única a cada três semanas reduz muito o efeito tóxico desagradável representado pelas mucosites; por outro lado, dividindo a dose em três dias sucessivos (20-25 mg/m² em cada dia), consegue-se eficácia maior mesmo às custas de toxicidade mais elevada. A dose deve ser reduzida em pacientes que tenham sido tratados anteriormente com outros citotóxicos e em pacientes idosos. As regiões periuretrais devem ser completamente lavadas tanto durante a instilação como imediatamente após a eliminação da solução pela bexiga.

Os pais ou responsáveis de pacientes pediátricos devem ser advertidos no sentido de prevenir o contato com a urina ou outro fluido corporal, utilizando luvas, por pelo menos 5 dias após cada tratamento.

- **Estabilidade das Soluções Reconstituídas**

Evorubicin® deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz. Preferencialmente, a reconstituição de Evorubicin® deve ser realizada com água para injeção, pois sua dissolução ocorre de forma imediata. Utilizando soro fisiológico, a dissolução se dá em aproximadamente 2 minutos sob agitação moderada. A solução reconstituída pode ser armazenada por até 24 horas se mantida sob refrigeração (2-8°C) e protegida da luz. A solução reconstituída diluída em soro fisiológico ou soro glicosado 5% é estável físico-quimicamente por 24 horas mantida a temperatura ambiente e protegida da luz, mas se recomenda administrar imediatamente após sua diluição. Descartar por completo qualquer conteúdo remanescente e não utilizado do frasco.

Do ponto de vista microbiológico, a preparação da infusão deve ser utilizada imediatamente. Caso esta preparação não seja utilizada imediatamente, o tempo de armazenagem e as condições anteriores ao uso são de responsabilidade do usuário e, normalmente, não seria maior que 24 horas para as soluções reconstituída e veiculada a contar da diluição (reconstituição), ocorrida nas condições assépticas validadas e controladas.

- **Posologia**

Via intravenosa

A dose é habitualmente calculada com base na área de superfície corpórea. Quando usada como agente antitumoral isolado, a dose inicial recomendada nos adultos é de 60-70 mg/m², a cada 3 semanas. Por outro lado, quando usada em associação a outros agentes antitumorais, a dose de doxorubicina deve ser reduzida para 25-50 mg/m², a cada 3 semanas.

A dose cumulativa de doxorubicina por via intravenosa, independentemente do plano de dosagem, não deve ultrapassar 550 mg/m² de área de superfície corpórea.

- Uso em Insuficiência Hepática

Se o paciente apresentar insuficiência hepática, a dose de doxorubicina deve ser reduzida de acordo com a tabela seguinte:

Níveis de Bilirrubina Sérica	Dose Recomendada
1,2-3,0 mg/100 mL	50% da dose normal
> 3,0 mg/100 mL	25% da dose normal

A doxorubicina não deve ser administrada a pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 4. Contraindicações).

- Outras Populações Especiais

Doses iniciais menores ou intervalos maiores entre os ciclos podem ser necessários para pacientes pré-tratados intensivamente, crianças, idosos, pacientes obesos e pacientes com infiltração da medula óssea (vide item 5. Advertências e Precauções).

Apesar da excreção renal baixa, casos de insuficiência renal moderada não requerem habitualmente a redução da dose recomendada.

Via intravesical

A doxorubicina é usada por administração intravesical no tratamento do carcinoma monocítico, tumores papilares da bexiga e carcinoma *in situ* para reduzir recidivas após ressecção transuretral. Porém, esta via não é utilizada no tratamento de tumores invasivos que tenham penetrado na camada muscular da parede da bexiga. A dose recomendada para tratamento tópico intravesical é de 50 mg por instilação, a ser administrada com intervalos variáveis de 1 semana a 1 mês. Após a instilação completa, os pacientes devem ser rotacionados a cada 15 minutos para garantir que a mucosa vesical da pelve tenha maior contato com a solução. Dependendo se o tratamento for profilático ou curativo, a frequência de administração e a duração do tratamento ficam a critério médico. Para evitar a diluição excessiva pela urina,

o paciente deve ser instruído a não ingerir qualquer líquido nas 12 horas que antecedem a instilação. Isto deve limitar a produção de urina para aproximadamente 50 mL por hora. A exposição à solução medicamentosa durante 1 hora é geralmente suficiente e o paciente deve ser instruído no sentido de urinar somente ao término deste período de tempo. No caso de toxicidade local (cistite medicamentosa), a dose deve ser instilada em 50 – 100 mL de solução salina (vide item 5. Advertências e Precauções).

Os pais ou responsáveis de pacientes pediátricos devem ser advertidos no sentido de prevenir o contato com a urina ou outro fluido corporal, utilizando luvas, por pelo menos 5 dias após cada tratamento.

Dose Omitida

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

Incompatibilidades

A doxorrubicina não deve ser misturada com fluorouracil (por exemplo, na mesma bolsa de infusão IV ou no sítio Y de uma linha de infusão IV) uma vez que tem sido relatado que essas drogas são incompatíveis, pois poderia ocorrer a formação de precipitado. Se a terapia concomitante com doxorrubicina e fluorouracil for necessária, recomenda-se que a linha IV seja lavada entre a administração dessas drogas.

A doxorrubicina não deve ser misturada a outros fármacos. Deve-se evitar contato com soluções alcalinas, uma vez que isso pode resultar em hidrólise da doxorrubicina. A doxorrubicina não deve ser misturada com heparina, uma vez que foi relatado que esses fármacos são quimicamente incompatíveis (formam precipitados). A doxorrubicina não deve ser misturada com outros fármacos citotóxicos no mesmo frasco ou seringa durante a administração de esquemas de quimioterapia associados.

Precauções especiais para a eliminação de medicamentos utilizados ou dos resíduos derivados desses medicamentos e manuseio do produto.

- Preparação do pó liofilizado para administração intravenosa: Dissolva o pó em solução de cloreto de sódio / água para injeção. O conteúdo do frasco está sob pressão negativa. Para minimizar a formação de aerossóis durante a reconstituição, um cuidado especial deve ser tomado quando a agulha é inserida. Deve ser evitada a inalação de qualquer aerossol produzido durante a reconstituição.

Medidas de Proteção

São necessárias as seguintes medidas de proteção devido à natureza tóxica desta substância:

- o pessoal deve ser treinado quanto às boas técnicas para diluição e manipulação;
- as profissionais grávidas não devem trabalhar com este medicamento;
- o pessoal que manipula a doxorrubicina deve usar vestuário de proteção: óculos, avental, luvas e máscaras descartáveis;
- uma área determinada deve ser definida para reconstituição (preferivelmente sob sistema de fluxo laminar). A superfície de trabalho deve ser protegida por papel absorvente descartável, com base de plástico;
- todos os itens utilizados para reconstituição, administração ou limpeza, incluindo as luvas, devem ser colocados em sacos de lixo descartáveis, de alto risco, para incineração em temperatura elevada;
- derramamento ou vazamento deve ser tratado com solução de hipoclorito de sódio diluída (solução a 1%), de preferência por imersão, e depois com água;
- todos os materiais de limpeza devem ser descartados conforme indicado anteriormente;
- o contato acidental com a pele deve ser tratado imediatamente com lavagem abundante com água e sabão ou solução de bicarbonato de sódio; no entanto, não esfregue a pele com escovas;
- em caso de contato com o(s) olho(s), segure e mantenha levantada a pálpebra do(s) olho(s) afetado(s) e lave com jato de água em quantidade abundante por pelo menos 15 minutos. Procure, então, avaliação médica;
- sempre lave as mãos após a remoção de luvas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas relatadas associadas à terapia com doxorubicina estão listadas abaixo por grupo sistêmico (MedDRA) e por frequência. As frequências são definidas como: Muito comuns ($\geq 10\%$), Comuns ($\geq 1\%$, $< 10\%$), Incomuns ($\geq 0.1\%$, $< 1\%$), Raras ($\geq 0.01\%$, $< 0.1\%$), Muito raras ($< 0.01\%$) e Desconhecidas (não pode ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela de reações adversas

Infecções e infestações	
Muito comuns	Infecção
Comuns	Sepse
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)	
Desconhecidas	Leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda
Transtornos do sangue e do sistema linfático	
Muito comuns	Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia
Transtornos do sistema imunológico:	
Desconhecidas	Reação anafilática
Transtornos metabólicos e nutricionais	
Muito comuns	Apetite reduzido
Desconhecidas	Desidratação, hiperuricemia
Transtornos oculares	
Comuns	Conjuntivite
Desconhecidas	Ceratite, aumento da lacrimação
Transtornos cardíacos	
Comuns	Insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia sinusal
Desconhecidas	Bloqueio atrioventricular, taquiarritmia, bloqueio de ramo lateral
Transtornos vasculares	
Incomuns	Embolia
Desconhecidas	Choque, hemorragia, tromboflebite, flebite, ondas de calor
Transtornos gastrintestinais	
Muito comuns	Inflamação da mucosa/estomatite, diarreia, vômito, náusea
Comuns	Esofagite, dor abdominal
Desconhecidas	Hemorragia gastrintestinal, gastrite erosiva, colite, descoloração da mucosa (hiperpigmentação ou hipopigmentação)
Transtornos da pele e do tecido subcutâneo	
Muito comuns	Síndrome de eritrosesestesia palmo-plantar, alopecia
Comuns	Urticaria, erupção cutânea, hiperpigmentação da pele, hiperpigmentação das unhas
Desconhecidas	Reação de fotossensibilidade, reação inflamatória em pele previamente irradiada, pruridos, transtornos da pele
Transtornos renais e urinários	
Desconhecidas	Cromatúria ^a
Transtornos do sistema reprodutor e das mamas	
Desconhecidas	Amenorreia, azoospermia, oligospermia
Transtornos gerais e condições anormais no local de administração	
Muito comuns	Pirexia, astenia, calafrios
Comuns	Reação no local da infusão
Desconhecidos	Indisposição
Investigações:	
Muito comuns	Diminuição da fração de ejeção, eletrocardiograma anormal, transaminases anormais, aumento de peso ^b



EVOLABIS

^aDurante um ou dois dias após a administração

^bRelatado em pacientes com câncer de mama em estado inicial recebendo terapia adjuvante contendo doxorubicina (ensaio NSABP B-15)

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

10. SUPERDOSE

A superdose aguda de doxorubicina pode causar efeitos tóxicos gastrintestinais (principalmente mucosite), mielossupressão grave (principalmente leucopenia e trombocitopenia) e alterações cardíacas agudas.

O tratamento da superdose consiste na hospitalização de indivíduos mielossuprimidos, com administração de antimicrobianos, transfusão plaquetária e de granulócitos e tratamento sintomático da mucosite. O uso de fator de crescimento hematopoiético deve ser considerado. A superdose crônica com doxorubicina aumenta o risco de cardiomiopatia e ICC; o tratamento consiste na administração de digitálicos, diuréticos e inibidores da ECA.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS nº 1.5980.0002

Resp. Tec. Farm. Dra. Liz Helena Gouveia Afonso

CRF-SP nº 8182

Fabricado por:

Fármaco Uruguayo S.A.

Av. Dámaso Antonio Larrañaga, 4479

Montevideu – Uruguai

Registrado, importado e distribuído por:

Evolabis Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rua Urussuí, 92 conj. 101 a 104

São Paulo – SP

CNPJ: 05.042.410/0001-19

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO.

**0800 707 7499**
www.evolabis.com.br

® Marca Registrada de:

Evolabis Produtos Farmacêuticos Ltda.



BUPS16V01

Histórico de alterações da bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
Gerado no momento do peticionamento	10450 - SIMILAR - Notificação Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/01/2014	Não se aplica	II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III -INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS
0606407/13-8	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/2012	25/07/2013	Não se aplica	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.