

EVOLABIS

Evoclass[®]

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

EVOCLASS® (cloridrato de daunorrubicina) está indicado para:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A utilização de daunorrubicina na terapia de indução de leucemias agudas foi investigada em estudo que comparou a utilização de vincristina, prednisona e asparaginase com ou sem daunorrubicina. O esquema com as 4 drogas produziu 94% de resposta em adultos jovens e é considerado o tratamento de escolha para LLA (Anon, 1993a). Entretanto, alguns investigadores recomendam ou o regime 7+3 com citarabina e daunorrubicina ou o esquema DAT (citarabina, daunorrubicina e tioguanina) com vincristina e prednisona por causa das altas taxas de recidiva com vincristina, prednisona e daunorrubicina usadas isoladamente (Holleb et al, 1991a; Skeel, 1991a; Linker, 1990). Um estudo comparou o esquema convencional de indução com vincristina, prednisona e asparaginase com ou sem daunorrubicina em adultos previamente não tratados com LLA. 53 pacientes receberam vincristina 2mg D1, 8 e 15 e prednisona 40mg/m²/dia do D1 ao D22. Do D22 ao D29, a dose de prednisona foi reduzida. Asparaginase 500 UI/Kg/dia foi administrado do D22 ao D32. 46 pacientes receberam o regime acima mais daunorrubicina 45mg/m² no D1, D2, D3. A adição de daunorrubicina aumentou o número de remissões completas (47% *versus* 83%). Os pacientes receberam também radioterapia e injeção intratecal de metotrexate para profilaxia do sistema nervoso central e tratamento de manutenção com mercaptopurina e metotrexate. Embora, a adição de daunorrubicina tenha aumentado o número de induções, não houve aumento na duração mediana de respostas completas (Gottlieb et al, 1984a). A daunorrubicina é usada também no tratamento de linfomas (Wollner et al, 1979; Tubergen et al, 1995; Anderson et al, 1993; Patte et al, 1992; Hvizdala et al, 1988).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades Farmacodinâmicas**

A daunorrubicina é um agente antineoplásico que exerce seus efeitos citotóxicos/antiproliferativos através da interferência em um número de funções bioquímicas e biológicas nas células-alvo. Embora o mecanismo de ação preciso não tenha sido completamente elucidado, o fármaco parece inibir principalmente a síntese de DNA e de RNA DNA-dependente através da formação de um complexo com o DNA, via intercalação entre os pares de bases nitrogenadas e desespiralização da hélice de DNA. A daunorrubicina pode interferir também com a atividade da polimerase e da topoisomerase II, com a regulação da expressão de genes e com reações de oxidação/redução (gerando radicais livres altamente reativos/ altamente tóxicos). Supõe-se que também exista uma interação direta entre a daunorrubicina e a membrana celular, levando a alterações na dupla camada da superfície celular. A daunorrubicina tem atividade citotóxica máxima durante a fase S, mas o

fármaco não é ciclo ou fase-específica. Propriedades antibacterianas e imunossupressoras também foram atribuídas à daunorrubicina.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A daunorrubicina não é absorvida pelo trato gastrintestinal. Como o fármaco é extremamente irritante para os tecidos, ele deve ser administrado por via IV: espera-se que por essa via a absorção seja completa (isto é, se não ocorrer extravasamento).

Distribuição

A daunorrubicina é extensamente distribuída pelos tecidos, com níveis mais elevados no baço, rins, pulmões e coração. O fármaco penetra nas células e se liga aos componentes celulares, principalmente aos ácidos nucleicos. Não há evidências de que a daunorrubicina atravesse a barreira hematoencefálica, mas o fármaco aparentemente atravessa a placenta.

Metabolismo

A daunorrubicina sofre rápida e extensa metabolização no fígado e outros tecidos, principalmente por aldo-cetoredutases citoplasmáticas. Uma hora após a administração, a predominância no plasma é do metabólito ativo daunorrubincinol (13-OH daunorrubicina). A metabolização posterior através da quebra da ligação glicosídica (redução) produz agliconas, que tem pequena ou nenhuma atividade antiproliferativa e são desmetiladas e conjugadas via sulfato e glicuronídeo por enzimas microssomais.

Excreção

Após administração IV rápida, as concentrações plasmáticas totais de daunorrubicina e seus metabólitos declinam de forma trifásica, enquanto as concentrações plasmáticas da daunorrubicina inalterada declinam de forma bifásica. A meia-vida média é de 45 minutos na fase inicial e de 18,5 horas na fase terminal. A meia-vida do daunorrubincinol excede as 24 horas. A daunorrubicina e seus metabólitos são excretados na urina e na bile (aproximadamente 40% da dose administrada). Relatou-se que a excreção urinária do fármaco e seus metabólitos é de 14 a 23% da dose administrada, com a maior parte da excreção urinária ocorrendo dentro de 3 dias. Após as primeiras 24 horas, o fármaco é excretado na urina principalmente como daunorrubincinol.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

A DL50 da daunorrubicina é de 17,3-20 e de 13-15 em camundongos e ratos, respectivamente, e cerca de 5,0 mg/kg em cães. Os principais órgãos-alvo após dose única são o sistema hemolinfopoiético e, especialmente em cães, o trato gastrintestinal.

Os efeitos tóxicos em coelhos, cães e macacos foram investigados após administrações repetidas. Os principais órgãos-alvos da daunorrubicina nessas espécies animais foram o sistema hemolinfopoiético, trato gastrintestinal, rins, fígado e órgãos reprodutores. Estudos subagudos e de cardiototoxicidade indicam que a daunorrubicina é cardiotóxica em todos os animais de laboratório testados.

A daunorrubicina é genotóxica na maioria dos testes *in vitro* e *in vivo* realizados, tóxica para os órgãos reprodutores, embriotóxica para ratos e coelhos e teratogênica em ratos. Não há informações disponíveis sobre a administração de daunorrubicina em animais durante o período peri e pós-natal e não se sabe se a daunorrubicina é excretada no leite materno. A daunorrubicina, assim como as outras antraciclinas e fármacos citotóxicos, é carcinogênica em ratos. Estudos de toxicidade mostram que o extravasamento do fármaco causa necrose tecidual.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- hipersensibilidade à daunorrubicina, a outros componentes da fórmula ou a outras antraciclinas ou antracenedionas;
- mielossupressão persistente;
- presença de infecções graves/generalizadas;
- insuficiência hepática ou renal grave;
- história prévia ou atual de arritmia grave e insuficiência miocárdica;
- infarto do miocárdio recente;
- tratamento prévio com doses cumulativas máximas de daunorrubicina, outras antraciclinas e/ou antracenedionas (vide item 5 - Advertências e Precauções);
- amamentação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

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, neutropenia, trombocitopenia e infecções generalizadas) antes de iniciar tratamento com EVOCLASS®.

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

Toxicidade Hematológica

É necessário avaliar a resposta com base no estado da celularidade da medula óssea para orientar o tratamento com daunorrubicina: mielossupressão ocorrerá em todos os pacientes que receberem doses terapêuticas do fármaco. Deve-se avaliar o perfil hematológico antes e durante cada ciclo da terapia com daunorrubicina, incluindo contagem diferencial de células brancas: pode-se esperar citopenia grave, que requer controle cuidadoso.

O nadir da contagem de leucócitos e plaquetas geralmente ocorre de 10 a 14 dias após a administração do fármaco, mas geralmente a contagem de células volta aos níveis pré-tratamento durante a terceira semana. Podem ocorrer também trombocitopenia e anemia. As consequências clínicas da mielossupressão grave incluem febre, infecções, sepse/septicemia, choque séptico, hemorragias, hipoxia tecidual ou morte. Durante o ciclo de tratamento, cuidado especial deve ser dispensado aos pacientes com neutropenia grave e febre (neutropenia febril), uma condição que pode ser, possivelmente, seguida por septicemia e morte.

Leucemia Secundária

Foi relatada leucemia secundária com ou sem fase pré-leucêmica em pacientes tratados com antraciclinas incluindo daunorrubicina. 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 ter de 1 a 3 anos de períodos de latência.

Função Cardíaca

Cardiotoxicidade é um risco do tratamento com antraciclinas que pode se manifestar por eventos precoces (ou seja, agudo) ou tardios. Eventos precoces (ou seja, agudo): a cardiotoxicidade precoce de daunorrubicina consiste principalmente de taquicardia sinusal e/ou anormalidades do eletrocardiograma (ECG), tais como alterações não específicas das ondas ST-T. Foram relatados taquiarritmias, incluindo contrações ventriculares prematuras, assim como bloqueio cardíaco. Esses efeitos geralmente não são preditivos de desenvolvimento posterior de cardiotoxicidade tardia e raramente são de importância clínica e, geralmente, não são considerados para descontinuação do tratamento com daunorrubicina.

Eventos tardios (ou seja, atrasados): a cardiotoxicidade tardia geralmente se desenvolve tardiamente no curso da terapia com daunorrubicina ou 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. Cardiomiopatia tardia manifesta-se pela redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e/ou sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) tais como dispneia, edema pulmonar, edema gravitacional, cardiomegalia e hepatomegalia, oligúria, ascite, efusão pleural e ritmo de galope. A insuficiência cardíaca congestiva com risco à vida é a forma mais grave de cardiomiopatia induzida por antraciclinas e representa uma toxicidade cumulativa dose-limitante do fármaco.

A função cardíaca deve ser avaliada antes dos pacientes receberem tratamento com daunorrubicina e deve ser monitorada durante a terapia para minimizar os riscos de incorrer em insuficiência cardíaca grave. O risco pode ser reduzido pelo monitoramento regular da FEVE durante o tratamento com descontinuação imediata da daunorrubicina ao primeiro sinal de função prejudicada. O método quantitativo apropriado para avaliação repetida da função cardíaca (avaliação da FEVE) inclui angiografia por radionuclídeos *multi-gated* (MUGA) ou ecocardiografia (ECO). A avaliação cardíaca basal com um ECG e com um MUGA ou um ECO é recomendado, especialmente em pacientes com fatores de risco para aumento de cardiotoxicidade. Determinações de MUGA ou ECO repetidas de FEVE devem ser executadas, particularmente com doses mais altas e cumulativas de antraciclinas. As técnicas usadas para avaliação devem ser consistentes durante o período de acompanhamento. O risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva (ICC) aumenta – na ausência de outros fatores de risco cardíaco – quando a dose cumulativa total de daunorrubicina excede 500-600 mg/m² em adultos, 300 mg/m² em crianças com mais de 2 anos de idade, ou 10 mg/kg em crianças com menos de 2 anos de idade; essas doses somente devem ser excedidas com extrema cautela.

Fatores de risco para toxicidade cardíaca incluem doença cardiovascular latente ou ativa, radioterapia anterior ou concomitante na área mediastínica/periCARDíaca, terapia prévia com outras antraciclinas ou antracenedionas e uso concomitante de fármacos com a habilidade para prejudicar a contratilidade cardíaca ou fármacos cardiotóxicos (exemplo: trastuzumabe). As antraciclinas, incluindo a daunorrubicina, não devem ser administradas em combinação com outros agentes cardiotóxicos, a menos que a função cardíaca do paciente seja rigorosamente monitorada. Pacientes que recebem antraciclinas após suspensão do tratamento com outros agentes cardiotóxicos, especialmente aqueles que apresentam longas meias-vidas como, por exemplo, o trastuzumabe, podem também apresentar um risco aumentado de desenvolvimento de toxicidade cardíaca. Sob essas condições, uma dose cumulativa total de 400 mg/m² em adultos somente pode ser excedida com extrema cautela. A função cardíaca deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes recebendo altas doses cumulativas e naqueles com fatores de risco. Contudo, cardiotoxicidade com daunorrubicina pode ocorrer com doses cumulativas mais baixas independente dos fatores de risco cardíacos estarem presentes.

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

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

Gastrintestinal

A daunorrubicina pode causar náusea e vômito. Vômitos e náuseas graves podem levar à desidratação. Náuseas e vômitos podem ser prevenidos ou controlados pela administração de terapia antiemética apropriada.

Pode ocorrer mocosite (principalmente estomatite, menos frequentemente esofagite) em pacientes recebendo terapia com daunorrubicina. A mocosite/estomatite geralmente se manifesta logo após a administração do medicamento e, se grave, pode progredir em poucos dias para ulcerações da mucosa. A maioria dos pacientes se recupera desse evento adverso por volta da terceira semana de tratamento. Como a estomatite pode estar associada com desconforto considerável, os pacientes sob tratamento deverão ser instruídos no sentido de uma higiene oral adequada.

Função Hepática

A principal via de eliminação da daunorrubicina é o sistema hepatobiliar. A bilirrubina sérica total deve ser avaliada antes e durante o tratamento com a daunorrubicina. Pacientes com níveis de bilirrubina elevada podem apresentar *clearance* mais lento do fármaco com um aumento de toxicidade total. São recomendadas doses mais baixas nesses pacientes (vide item 8 - Posologia – Disfunção Hepática). Pacientes com insuficiência hepática grave não devem receber daunorrubicina (vide item 4 - Contraindicações).

Função Renal

A insuficiência renal também pode aumentar a toxicidade das doses recomendadas de daunorrubicina e a função renal deve ser avaliada antes do início do tratamento com daunorrubicina (vide item 8 - Posologia).

Síndrome da Lise Tumoral

A daunorrubicina pode induzir a hiperuricemias em consequência do extenso catabolismo de purinas que acompanha a lise rápida de células neoplásicas induzida pelo fármaco (síndrome da lise tumoral). Os níveis séricos de ácido úrico, potássio, fosfato de cálcio e creatinina devem ser avaliados após o início do tratamento. Hidratação, alcalinização da urina e profilaxia com o allopurinol para prevenir a hiperuricemias podem minimizar potenciais complicações decorrentes da síndrome da lise tumoral.

Efeitos no Local da Injeção

Fleboesclerose pode resultar de uma injeção em vasos pequenos ou de injeções repetidas na mesma veia. Segundo os procedimentos de administração recomendados, podem-se minimizar os riscos de flebite/tromboflebite no local de injeção (vide item 8 - Posologia).

Extravasamento

O extravasamento de daunorrubicina durante a injeção intravenosa pode produzir dor local, lesão grave do tecido (vesicação, celulite grave) e necrose. Podem ocorrer sinais ou sintomas de extravasamento durante a administração intravenosa de daunorrubicina, a infusão do fármaco deve ser imediatamente interrompida.

Alopecia

Alopecia completa envolvendo crescimento da barba e do couro cabeludo, pelos da axila e pubianos ocorre quase sempre com doses plenas de daunorrubicina. Este efeito colateral pode causar angústia aos pacientes, mas geralmente é reversível, com recrescimento dos pelos, que geralmente ocorre dentro de 2 ou 3 meses após o término da terapia.

Efeitos imunossupressores / Aumento da suscetibilidade a infecções

A administração de vacinas vivas ou vivas-attenuadas em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos, incluindo daunorrubicina, pode resultar em infecções graves ou fatais. A vacinação com vacinas vivas deve ser evitada em pacientes que estejam recebendo daunorrubicina. Vacinas mortas ou inativas podem ser administradas, entretanto a resposta a estas vacinas pode ser diminuída.

Uso durante a Gravidez e Lactação

Vide item 3 – Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos.

A daunorrubicina é classificada na categoria D de risco de gravidez. Portanto, 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. Homens recebendo tratamento com daunorrubicina devem utilizar métodos contraceptivos eficazes.

Gravidez

Assim como outros fármacos antineoplásicos, a daunorrubicina apresentou potencial teratogênico, mutagênico e carcinogênico em animais. De acordo com dados experimentais, o fármaco deve ser considerado 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. Se o fármaco é usado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar durante o tratamento com o fármaco, 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 é excretada no leite humano. Como regra geral, recomenda-se que a daunorrubicina não seja administrada a mães que estejam amamentando.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A daunorrubicina é administrada principalmente em combinação com outros fármacos citotóxicos. Pode ocorrer toxicidade aditiva especialmente em relação aos efeitos na medula óssea/hematológicos e gastrintestinais (vide item 5 - Advertências e Precauções). O uso de daunorrubicina em associação com uma quimioterapia com outros fármacos potencialmente cardiotóxicos, assim como o uso concomitante de outros compostos cardioativos (por ex.: bloqueadores do canal de cálcio), requerem monitoramento da função cardíaca durante o tratamento. Alterações na função hepática ou renal induzidas por terapias concomitantes podem afetar o metabolismo, a farmacocinética, a eficácia terapêutica e/ou toxicidade da daunorrubicina.

A daunorrubicina apresenta interação com colchicina, probenecida e sulfpirazona. A daunorrubicina pode aumentar a concentração de ácido úrico sanguíneo, tornando necessário um ajuste dos agentes antigotosos para controlar a hiperuricemia e a gota; pode também aumentar a quantidade de vírus vivos presente em vacinas, porque estando suprimidos os mecanismos de defesa normal, pode haver potencialização da replicação do vírus vacinal, aumento dos efeitos adversos da vacina e diminuição na formação de anticorpos. Tem sido descrita resistência cruzada entre daunorrubicina, dactinomicina e alcaloides da vinca. Para maiores informações, ver item "Incompatibilidades".

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

Após a reconstituição, a solução de cloridrato de daunorrubicina é estável física-quimicamente por 48 horas a 25°C ou sob refrigeração (2 – 8°C). Após a diluição em soro glicosado a 5% ou soro fisiológico, a solução é estável física-quimicamente por 48 horas a 25°C e protegida da luz, a partir do momento inicial da reconstituição.

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.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Devido ao risco de necrose tecidual local grave no caso de extravasamento do fármaco, recomenda-se injetar EVOCLASS® pelo tubo de borracha do equipo de infusão IV de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glicose a 5%. A duração da infusão pode variar de 2-3 minutos até 30-45 minutos. Não é recomendada a administração por punção direta da veia (*push*) devido ao risco de extravasamento, que pode ocorrer mesmo na presença de retorno sanguíneo adequado com a aspiração da agulha (vide item 5 - Advertências e Precauções).

A dose de EVOCLASS® é normalmente baseada na área de superfície corporal do paciente (m^2), mas, em crianças abaixo de 2 anos de idade (ou com uma área de superfície corporal menor que $0,5 m^2$), sugere-se que a dose seja calculada pelo peso corporal (kg) ao invés da área de

superfície corporal.

A dose de EVOCLASS® a ser administrada por ciclo pode variar de acordo com diversos parâmetros, incluindo:

- o objetivo terapêutico (por exemplo, indução de remissão ou manutenção);
- o uso como agente único ou em combinação com outros fármacos citotóxicos ou radioterapia;
- a idade do paciente a ser tratado (crianças, adultos ou idosos);
- a tolerabilidade do paciente.

Uso em Crianças

EVOCLASS® é administrado em tratamentos combinados na faixa de doses de 0,5-1,5 mg/kg/dia (25 a 45 mg/m²/dia), com frequência de administração dependendo do regime empregado.

Uso em Adultos

A dose diária recomendada de EVOCLASS® como agente único para o primeiro esquema da indução de remissão em pacientes adultos é de 60 mg/m² a ser repetido em 3 dias sucessivos. Para os esquemas subsequentes de indução (a ser administrado a cada 3-4 semanas de acordo com a situação da medula óssea e contagem de células sanguíneas), o EVOCLASS® é recomendado na mesma dose diária, mas por somente 2 dias consecutivos. Em tratamentos combinados padrão, a dose diária recomendada de EVOCLASS® é de 45 mg/m² a ser administrada de acordo com o esquema descrito acima. Em pacientes idosos (> 65 anos de idade), pode ser necessário reduzir a dose de EVOCLASS® para 45 mg/m² quando administrada como agente único e para 30 mg/m² em esquemas combinados.

Modificação da dose

Disfunção Hepática

São recomendadas reduções da dose em pacientes com os seguintes valores da bioquímica sérica:

Bilirrubina 1,2 a 3 mg/dL: metade da dose inicial recomendada.

Bilirrubina > 3 mg/dL: um quarto da dose inicial recomendada.

EVOCLASS® não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 4 - Contraindicações).

Disfunção Renal

Se a creatinina sérica estiver acima de 3,0 mg/dL, a dose de EVOCLASS® deve ser reduzida pela metade.

Preparo da solução

Reconstituição

O conteúdo do frasco-ampola está sob pressão negativa a fim de reduzir a formação de aerossol durante a reconstituição. Deve-se ter especial cautela quando a agulha é inserida: deve-se evitar a inalação de qualquer aerossol produzido durante a reconstituição. O frasco-ampola deve ser agitado suavemente até a dissolução completa do medicamento.

EVOCLASS® deve ser reconstituído no momento de uso com 10 ml de água para injetáveis para formar uma solução límpida, alaranjada com uma concentração de 2 mg/ml. A solução reconstituída deve ser protegida da luz e é estável físi-co-quimicamente por 48 horas a 25°C ou sob refrigeração (entre 2 – 8°C).

Diluição

A solução reconstituída de EVOCLASS® pode ainda ser mais diluída com volumes suficientes de soro glicosado a 5% ou soro fisiológico até a concentração mínima de 0,02 mg/ml. Quando diluídas como indicado, as soluções de daunorrubicina são estáveis físi-co-quimicamente por 48 horas a 25 °C e protegidas da luz, a partir do momento inicial da reconstituição.

Administração intravenosa

A dose necessária da solução reconstituída deve ser retirada para uma seringa contendo 10 a 15 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% e lentamente injetada no tubo do equipo onde corre uma solução para infusão IV de cloreto de sódio a 0,9% ou dextrose a 5%, a fim de minimizar o risco de extravasamento do fármaco e assegurar que a veia seja lavada após a administração do fármaco.

Cuidados na administração

Recomendam-se as seguintes medidas de proteção, devido à natureza tóxica do composto:

- As pessoas devem ser treinadas nas boas práticas para reconstituição e manipulação;
- Mulheres grávidas não devem trabalhar com este medicamento;
- As pessoas que manipulam a daunorrubicina devem utilizar roupas protetoras (óculos de proteção, avental, máscaras e luvas descartáveis);
- Deve-se delimitar uma área para reconstituição (de preferência sob um sistema de fluxo laminar). A superfície de trabalho deve ser protegida por papel absorvente descartável, recoberto com plástico na parte posterior;

- Todos os materiais utilizados na reconstituição, administração ou limpeza, incluindo luvas, devem ser descartados em sacos para resíduos de alto risco e destinados à incineração em altas temperaturas;
- Respingos ou vazamentos devem ser tratados com solução diluída de hipoclorito de sódio (1% de cloro disponível), de preferência por adsorção, e depois com água;
- Todos os materiais de limpeza devem ser descartados como indicado previamente;
- O contato acidental com pele ou olhos deve ser tratado imediatamente através de lavagens abundantes com água ou água e sabão ou solução de bicarbonato de sódio. Deve-se buscar atenção médica.
- Sempre lavar as mãos após remoção das luvas;
- O fármaco deve ser usado dentro de 48 horas após a primeira penetração no batoque de borracha. Qualquer solução restante não utilizada deve ser descartada.

Incompatibilidades

Relatou-se incompatibilidade de daunorrubicina com heparina sódica, que pode causar precipitação do fármaco na solução e com alumínio. Também se relatou incompatibilidade quando uma solução de cloridrato de daunorrubicina foi misturada com uma solução de fosfato sódico de dexametasona, aztreonam, alopurinol sódico, fludarabina, piperacilina/tazobactam e aminofilina. A daunorrubicina pode ser usada em combinação com outros agentes antitumorais, mas não se recomenda que seja misturada com outros fármacos na mesma seringa.

Dose Omitida

Como 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão relacionadas por grupo sistêmico, categoria de frequência e grau de gravidade. As categorias de frequência são definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis). (Ver também o item 5 – Advertências e Precauções)

Grupo Sistêmico	Frequência	Efeitos Indesejáveis
Infecções e Infestações	Muito comuns Desconhecidos	Sepse/septicemia; Infecção Choque séptico
Neoplasias Benignas e Malignas e Inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)	Incomuns Desconhecidos	Leucemia mieloide aguda Síndrome mielodisplásica
Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático	Muito comuns	Insuficiência da medula óssea; Leucopenia; Granulocitopenia; Neutropenia; Trombocitopenia; Anemia
Distúrbios do Sistema Imunológico	Desconhecidos	Reação anafilática/anafilactoide
Distúrbios do Metabolismo e Nutrição	Desconhecidos	Desidratação; Hiperuricemia aguda ^a
Distúrbios Cardíacos	Muito comuns Incomuns Desconhecidos	Cardiomiopatia (clínicamente manifestada por dispneia, cianose, edema gravitacional, hepatomegalia, ascite, efusão pleural e insuficiência cardíaca congestiva) Infarto do miocárdio Isquemia miocárdica (angina pectoris); Fibrose endomiocárdica; Pericardite/miocardite; Taquiarritmias supraventriculares (como taquicardia sinusal, extrasístoles ventriculares, bloqueio atrioventricular)

Distúrbios Vasculares	Muito comuns Desconhecidos	Hemorragia Rubor; Choque; Tromboflebite; Fleboesclerose ^b
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais	Desconhecidos	Hipóxia
Distúrbios Gastrointestinais	Muito comuns Comuns Desconhecidos	Náusea/Vômito; Diarreia; Esofagite; Mucosite/estomatite ^c Dor abdominal Colite
Distúrbios da Pele e Tecido	Muito comuns	Alopecia
Subcutâneo	Desconhecidos	Eritema; <i>Rash</i> ; Dermatite de contato; Fenômeno de Hipersensibilidade; Prurido; Hiperpigmentação da pele e pigmentação da unha; Urticária
Distúrbios Renais e Urinários	Desconhecidos	Cromatúria ^d
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e da Mama	Desconhecidos	Amenorreia; Azoospermia
Distúrbios Gerais e Condições do Local da Administração	Muito Comuns Comuns Desconhecidos	Pirexia; Dor Flebite no local da infusão Morte; Hiperpirexia; Extravasamento no local da infusão ^e ; Calafrios
Investigações	Muito Comuns Comuns	Aumento da bilirrubina sanguínea; Aumento do aspartato aminotransferase; Fosfatase alcalina no sangue aumentada Anormalidades no eletrocardiograma (alteração na onda ST-T do eletrocardiograma, anormalidades no complexo QRS do eletrocardiograma, anormalidades na onda T do eletrocardiograma).

^a Com possibilidade de insuficiência renal, especialmente na presença de contagem elevada das células brancas do sangue no pré-tratamento.

^b A esclerose venosa pode resultar da injeção do medicamento em um pequeno vaso ou de repetidas injeções na mesma veia.

^c Dor ou sensação de queimação, eritema, úlcera, hemorragia, infecção.

^d Urina de cor vermelha por 1 ou 2 dias após administração.

^e Dor no local da infusão/sensação de queimação, celulite, ulceração de pele e necrose.

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

Superdosagem aguda com daunorrubicina resultará em mielossupressão grave (principalmente leucopenia e trombocitopenia), efeitos tóxicos gastrintestinais (principalmente mucosite) e complicações cardíacas agudas. Espera-se que doses únicas muito elevadas de daunorrubicina causem degeneração miocárdica aguda (dentro de 24 horas) e mielossupressão grave (dentro de 10-14 dias). Deve-se oferecer tratamento de suporte para o paciente durante esse período. Insuficiência cardíaca tardia foi observada com antraciclinas por até 6 meses após uma

EVOLABIS

superdosagem. Os pacientes devem ser observados cuidadosamente. Se surgirem sinais de insuficiência cardíaca, instituir o tratamento convencional.

Em caso de intoxicação 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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO.

 **0800 707 7499**
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.



BUPS10V02

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					II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE: 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	