

Evoclass[®]

Farmarin Indústria e Comércio Ltda.

Pó Liofilizado injetável

20 mg

EVOCLASS®

cloridrato de daunorrubicina

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: EVOCLASS®

Nome genérico: cloridrato de daunorrubicina

APRESENTAÇÃO

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 cloridrato de daunorrubicina. 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.

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

EVOCLASS® (cloridrato de daunorrubicina) está indicado para terapia de indução de remissão e/ou consolidação de leucemia linfoblástica aguda em combinação com outros agentes antineoplásicos (como vindesina, vincristina, asparaginase, ciclofosfamida, citarabina, mercaptopurina, metotrexato) e, também está indicado para terapia de indução de remissão e/ou consolidação de leucemia mieloide aguda em combinação com outros agentes antineoplásicos (como citarabina, adriamicina, tioguanina).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Leucemia Linfoblástica Aguda - Adultos

Taxas de remissão completa favoráveis e com toxicidade tolerável foram alcançadas em 66 pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda recidivante ou refratária que receberam terapia combinada que consistiu em: primeira fase - vindesina 3 mg/m², daunorrubicina 45 mg/m², asparaginase 10.000 unidades/m² e prednisona 60 mg/m²; segunda fase - citarabina 3.000 mg/m² e etoposídeo 100 mg/m². 64% dos doentes em primeira recidiva teve uma remissão completa. A Sobrevida global mediana neste estudo foi de 6,6 meses. [1]

Um estudo comparou um programa de indução convencional com vincristina, prednisona e asparaginase em adultos não tratados previamente (20 anos ou mais) com diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda e tratados com daunorrubicina. 53 pacientes receberam vincristina 2 mg nos dias 1, 8 e 15 e prednisona 40 mg/m²/dia nos dias 1 a 22. 46 pacientes receberam o esquema acima e daunorrubicina 45 mg/m² nos dias 1, 2, e 3. A adição de daunorrubicina aumentou o número de remissões completas (47% contra 83%). [2]

Leucemia Linfoblástica Aguda - Pediatria

Em um ensaio de fase III realizado com 1.606 crianças, todas receberam indução padrão (designados de regimes B e D) com vincristina, prednisona, L-asparaginase e metotrexato e esquema de consolidação com 6- mercaptopurina (6MP) e vincristina iniciados após a indução e administrado por 28 dias; ou indução e consolidação intensivas (designados de regimes A e C)

consistindo de vincristina, L-asparaginase, prednisona, metotrexato (intratecal). Os pacientes também receberam daunorrubicina 25 mg/m² a cada semana durante 4 semanas, metotrexato, ciclofosfamida, Ara-C, e 6MP. Regimes A, B, C e D demonstraram taxas de sobrevida livre de eventos em 5 anos de 73%, 72%, 67% e 61%, respectivamente. Para as crianças com menos de 10 anos de idade, 5 anos de intervalo livre de eventos nos regimes A, B, C e D foram 73%, 77%, 68% e 61%; naqueles com 10 anos ou mais, as taxas foram de 71% para o regime A e 57-64% para os regimes B e D. [3]

No estudo 86 ALL-BFM foram adotadas as estratégias de indução, consolidação e terapia de reindução intensiva em um ensaio clínico com crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA). Na sequência de prednisona por via oral e metotrexato intratecal, 998 pacientes (com idades até aos 18 anos, mediana de 4,7 anos, 550 do sexo masculino) foram divididos em grupo de risco normal; grupo de risco e grupo experimental. Todos os pacientes foram induzidos com prednisona, vincristina, daunorrubicina 40 mg/m² a cada semana (durante 4 semanas), L-asparaginase, ciclofosfamida, Ara-C, e 6-mercaptopurina e metotrexato intratecal. Os grupos de risco e de risco normal receberam consolidação com 6-mercaptopurina e metotrexato ev e intratecal e reindução com dexametasona, vincristina, doxorubicina, L-asparaginase, ciclofosfamida, Ara-C, tioguanina e metotrexato intratecal. O grupo experimental recebeu consolidação com prednisona, Ara-C, ifosfamida, mitoxantrona, e metotrexato ev e intratecal, e reindução. Os pacientes nos grupos de risco e experimentais receberam irradiação do SNC e todos os pacientes receberam manutenção com 6-mercaptopurina e metotrexato. Alguns doentes do grupo de risco receberam intensificação tardia com prednisona, vindesina, teniposídeo, ifosfamida, e Ara-C. 110 pacientes do grupo de risco normal não recebeu reindução, mas foi administrado ao resto devido ao seu efeito benéfico em pacientes de baixo risco mostrados em um estudo anterior. Em um acompanhamento mediano de 5 anos (3,4 a 6,9 anos) a sobrevida livre de eventos foi de 58% para o grupo de risco normal sem reindução, 87% para o grupo de risco normal com reindução, 75% para o grupo de risco e 48% para o grupo experimental. [4]

Leucemia Mieloide Aguda - Adultos

Em um grande ensaio clínico com 653 pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) foi avaliada a eficácia e a toxicidade de um protocolo de 7 dias de infusão contínua de citarabina 100 mg/m²/dia combinada com daunorrubicina (30 e 45 mg/m²/dia) ou doxorubicina (30 mg/m²/dia) administrado nos 3 primeiros dias da semana. Não houve diferença significativa entre os 3 grupos no que diz respeito à taxa de remissão completa (47%, 31%, e 35%, respectivamente) ou duração, mas daunorrubicina foi o agente preferido por causa da menor toxicidade gastrointestinal (colite necrotizante fatal e mucosite). [5]

Um ensaio clínico de fase III com 489 doentes com idades entre 60 anos ou mais comparou o regime de indução com mitoxantrona e Ara-C vs o regime padrão de daunorrubicina (DNR) e Ara-C; pacientes receberam um ciclo adicional de DNR ou mitoxantrona e, em seguida, foram randomizados para receber uma dose baixa de terapia Ara-C versus nenhum tratamento adicional. Um total de 46,6% dos pacientes tratados com mitoxantrona alcançaram remissão completa em comparação com 38% dos doentes tratados com DNR, uma diferença que não alcançou significância estatística. A sobrevida livre de doença foi maior para aqueles que recebem a terapia pós-remissão em baixa dose em comparação com os que não receberam a terapia, com a sobrevida livre de doença em 5 anos de 13% e 7%, respectivamente. A sobrevida global, no entanto, foi semelhante. E as taxas de mortalidade precoce pós-indução e toxicidades foram semelhantes, com a exceção de que os doentes tratados com mitoxantrona tiveram uma taxa significativamente mais elevada de infecções graves. [6]

122 pacientes adultos foram tratados com altas doses de Ara-C (3 g/m²) seguido de daunorrubicina (DNR) 60 mg/m² por dia durante 2 dias. Remissão completa foi obtida em 80%, enquanto 16% tinham doença refratária e 4% morreram de sepse durante hipoplasia. A taxa de remissão completa para os grupos com citogenética favorável, intermediária e desfavorável foram 87%, 79% e 62%. Neste estudo, altas doses de Ara-C e daunorrubicina resultaram numa alta taxa de remissão completa. [7]

Leucemia Mieloide Aguda - Pediatria

Quimioterapia intensiva, incluindo a daunorrubicina como parte do regime de indução e tratamento, foi semelhante ao transplante autólogo de medula óssea (TMO) na sobrevida livre de eventos em crianças com leucemia mieloide aguda (LMA). Crianças com LMA foram submetidas a 2 sessões de quimioterapia para indução. O regime de indução consistiu no seguinte: daunorrubicina 45 mg/m² nos dias 1, 2 e 3; citarabina 100 mg/m² através de infusão contínua nos dias 1 a 7; tioguanina via oral 100 mg/m² nos dias 1 a 7; dose elevada de citarabina 3 g/m²; citarabina intratecal de 40 mg/m² nos dias 1 e 8. O segundo curso foi repetido no dia 15, mas sem citarabina. Os pacientes que estavam em remissão foram, então, randomizados para quimioterapia intensiva ou transplante de medula óssea. Todos os pacientes foram submetidos à terapia de consolidação e etoposídeo e azacitidina. A quimioterapia de consolidação intensiva consistiu de vários agentes, incluindo a daunorrubicina, citarabina, tioguanina, etoposídeo e azacitidina. Dos pacientes elegíveis para a randomização (n = 232), a taxa de sobrevivência livre de eventos no terceiro ano foi de 36% para o grupo de quimioterapia intensiva e 38% para o grupo de TMO. No entanto, o grupo que realizou TMO apresentou uma menor taxa de recaída (31% versus 58%, p inferior a 0,05), mas uma taxa mais elevada de mortalidade relacionada ao tratamento (15% versus 2,7%, p inferior a 0,05). [8]

A remissão completa foi alcançada em 11 de 22 crianças com leucemia mieloide aguda, por meio de pelo menos 2 ciclos de infusão de 24 horas Ara-C 10 mg/kg, seguido por injeções de daunorrubicina (DNR) 45 mg/m², e adriamicina (ADR) 45 mg/m². A Terapia de consolidação consistiu de três ciclos de Ara-C e 6-tioguanina e um ciclo de ciclofosfamida e ADR. A duração mediana da primeira remissão completa foi 99+ semanas, e a sobrevida média dos pacientes foi de 44 semanas. A sobrevida média foi dos pacientes que entraram em remissão foi de 195+ semanas e dos que não entraram em remissão foi de 28 semanas. [9]

As taxas médias (\pm DP) de sobrevida livre de eventos e de sobrevida global para todo o grupo em três anos foi de $34 \pm 2,5$ % e $42 \pm 2,6$ %, respectivamente.

Referências

1. Freund M, Diedrich H, Ganser A, et al: Treatment of relapsed or refractory adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1992; 69:709-716.
2. Gottlieb AJ, Weinberg V, & Ellison RR: Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult ALL: a prospective randomized trial by Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 1984; 64:267-274.
3. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, Coccia PF, Sather HN, Waskerwitz MJ. Improved Outcome with Delayed Intensification for Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Intermediate Presenting Features: A Children Cancer Group Phase III Trial. *J Clin Oncol* 1993;11(3):527-37.
4. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddemann W, Sauter S, Henze G. Chemotherapy in 998 unselected childhood Acute Lymphoblastic Leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994;84(9):3122-33.
5. Yates J, Blidewell O, Wiernik P, et al: Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. *Blood* 1982; 60:454-462.
6. Lowenberg B, Suciú S, Archimbaud E, et al. Mitoxantrone versus Daunorubicin in Induction-Consolidation Chemotherapy - The Value of Low-Dose Cytarabine Maintenance of Remission, and an Assessment of Prognostic Factors in Acute Myeloid Leukemia of the Elderly: Final Report of the Leukemia Cooperative Group of European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group Randomized Phase III Study AML-9. *J Clin Oncol* 1998;16:872-82.
7. Stein AS, O'Donnell MR, Slovak ML, Nademanee A, Dagens A, Schmidt GM, et al. High dose cytosine arabinoside and Daunorubicin induction therapy for adult patients with de novo non M3 Acute Myelogenous Leukemia: impact of cytogenetics on achieving a complete remission. *Leukemia* 2000;14(7):1191-6.
8. Ravindranath A. et al: Autologous bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. *New England Journal of Medicine* 1996;334:1428-34.

9. Paton CM, Ekert H, Waters KD, et al: Treatment of acute myeloid leukemia in children. Aust NZ J Med 1982; 12:143-146.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O cloridrato de 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 gastrointestinal. 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-cetoreduases citoplasmáticas. Uma hora após a administração, a predominância no plasma é do metabólito ativo daunorrubicinol (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 microsossomais.

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 daunorrubicinol 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 daunorrubicinol.

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 gastrointestinal.

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 gastrointestinal, rins, fígado e órgãos reprodutores. Estudos subagudos e de cardiotoxicidade 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;
- insuficiência hepática (Classificação de Child Pugh Classe C [pontuação total 10-15]) ou renal (GFR < 10 mL/min ou creatinina sérica > 7,9 mg/dL) grave;
- insuficiência miocárdica;
- infarto do miocárdio recente;
- arritmias graves;
- tratamento prévio com doses cumulativas máximas de daunorrubicina, outras antraciclinas e/ou antracenedionas (vide item 5. Advertências e Precauções).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

A daunorrubicina deve ser administrada 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 daunorrubicina.

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, hipóxia 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 (ou seja, atrasados).

Eventos precoces (ou seja, agudos): 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 antraciclina 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 pacientes pediátricos com mais de 2 anos de idade, ou 10 mg/kg em pacientes pediátricos 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 cardiotoxícos (exemplo: trastuzumabe). As antraciclinas, incluindo a daunorrubicina, não devem ser administradas em combinação com outros agentes cardiotoxícos, a menos que a função cardíaca do paciente seja rigorosamente monitorada. Pacientes que recebem antraciclinas após suspensão do tratamento com outros agentes cardiotoxícos, especialmente aqueles que apresentam longas meias-vidas como, por exemplo, o trastuzumabe (meia-vida variável; período de eliminação de até 7 meses), 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 antraciclina-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 mucosite (principalmente estomatite, menos frequentemente esofagite) em pacientes recebendo terapia com daunorrubicina. A mucosite/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.

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). 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 e item 4. Contraindicações).

Síndrome da Lise Tumoral

A daunorrubicina pode induzir a hiperuricemia 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 alopurinol para prevenir a hiperuricemia 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. Seguindo 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 crescimento 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-atenuadas 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.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

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

Diminuição da 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 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.

Contraceção em homens e mulheres

Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com daunorrubicina e por pelo menos 27 semanas após a dose final. Pacientes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar devem ser aconselhados a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com daunorrubicina e por pelo menos 14 semanas após a dose final.

EVOCLASS® 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 seu médico em caso de suspeita de gravidez.

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

Como o cloridrato de daunorrubicina é, na maioria dos casos, utilizado como parte de uma terapia combinada com outros agentes citostáticos, a toxicidade total pode ser potencializada particularmente no que diz respeito à mielossupressão e à toxicidade gastrointestinal. O uso concomitante de cloridrato de daunorrubicina e outras substâncias cardiotoxícas ou radioterapia do mediastino aumenta a cardiotoxicidade de cloridrato de daunorrubicina. Desta forma, com a administração concomitante de outras substâncias cardioativas (por ex.: bloqueadores dos canais de cálcio como o Verapamil), é necessário um monitoramento especialmente cuidadoso da função

cardíaca durante todo tratamento. Se os pacientes foram/são (pré) tratados com medicamentos que afetam a função da medula óssea (por ex.: citostáticos, sulfonamidas, cloranfenicol, difenilhidantoína, derivados da amidopirina, agentes anti-retrovirais) deve-se ter em mente a possibilidade de um distúrbio acentuado da hematopoiese. A dose de cloridrato de daunorrubicina deve ser modificada se necessário. Se combinado com outros agentes citostáticos (por ex.: citarabina, ciclofosfamida), os efeitos tóxicos da terapia de cloridrato de daunorrubicina podem ser potencializados.

O cloridrato de daunorrubicina é metabolizado principalmente no fígado; os medicamentos de acompanhamento que afetam a função hepática também podem afetar o metabolismo ou farmacocinética do cloridrato de daunorrubicina e, conseqüentemente, sua eficácia e/ou toxicidade. A combinação do cloridrato de daunorrubicina com medicamentos potencialmente hepatotóxicos (por ex.: metotrexato) pode, em decorrência da insuficiência do metabolismo hepático e/ou excreção biliar de cloridrato de daunorrubicina levar a um aumento na toxicidade da substância. Isto pode resultar em uma potencialização dos efeitos adversos. Com a administração concomitante de outros citostáticos, o risco para a incidência de efeitos adversos gastrointestinais aumenta. Os medicamentos que levam a um atraso na excreção de ácido úrico (por ex.: sulfonamidas, certos diuréticos) podem causar hiperuricemia potencializada mediante ao uso concomitante de cloridrato de daunorrubicina.

Geralmente, deve ser levado em consideração que a administração e a absorção de medicamentos de acompanhamento por via oral pode ser consideravelmente influenciada por uma mucosite oral e gastrointestinal que ocorre frequentemente em associação com quimioterapia intensiva que contenha cloridrato de daunorrubicina.

Em associação com a administração concomitante de substâncias que causem inibição de agregação plaquetária (por ex.: ácido acetilsalicílico), um aumento adicional na tendência de sangramento deve ser esperado para pacientes com trombocitopenia.

Vacinações com agentes patogênicos viáveis não devem ser realizadas durante o tratamento com cloridrato de daunorrubicina.

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.

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.

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 físicas e organolépticas: EVOCLASS® se apresenta em frasco de vidro âmbar contendo uma massa alaranjada esponjosa. A solução reconstituída é uma solução límpida e alaranjada.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O EVOCLASS® deve ser administrado a pacientes com câncer 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 (m²), mas, em pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade (ou com uma área de superfície corporal menor que 0,5 m²), 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 administrado 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: EVOCLASS® não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática grave (Classificação de *Child Pugh* Classe C [pontuação total 10-15] - vide item 4. Contraindicações).

Para pacientes com insuficiência hepática leve e moderada (Classificação de *Child Pugh* Classe A [pontuação total 5-6] e B [pontuação total 7-9]), reduções de dose são recomendadas com base nos seguintes valores de bilirrubina sérica:

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

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

Disfunção Renal

Para pacientes com insuficiência renal moderada, taxa de filtração glomerular (GFR) entre 10-20 mL/min ou creatinina sérica aproximadamente entre 3,4-7,9 mg/dL, a dose de EVOCLASS® deve ser reduzida pela metade (vide item 4. Contraindicações).

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 físico-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 físico-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 EVOCLASS® 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 EVOCLASS® 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. EVOCLASS® pode ser usado em combinação com outros agentes antitumorais, mas não se recomenda que seja misturado com outros fármacos na mesma seringa.

Dose Omitida

Como EVOCLASS® é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar ou ambulatoriais especializados, 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 classe de sistema de órgãos, 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 ($< 1/10.000$), não conhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis). (Ver também o item 5. Advertências e Precauções).

| Classe de Sistema de Órgãos | Frequência | Efeitos Indesejáveis |
|---|---------------------------|---|
| Infecções e Infestações | Muito comuns | Sepse/septicemia*; Infecção* |
| | Não conhecida | Choque séptico* |
| Neoplasias Benignas e Malignas e Inespecíficas (incluindo cistos e pólipos) | Incomuns Não conhecida | 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 | Não conhecida | Reação anafilática/anafilactoide |
| Distúrbios do Metabolismo e Nutrição | Não conhecidas | Desidratação; Hiperuricemia aguda ^a |
| Distúrbios Cardíacos | Muito comuns | Cardiomiopatia (cl clinicamente manifestada por dispneia, cianose, edema periférico, hepatomegalia; ascite; efusão pleural e insuficiência cardíaca congestiva) Infarto do miocárdio |
| | Incomum Não conhecidas | Isquemia miocárdica (angina pectoris); Fibrose endomiocárdica; Pericardite/miocardite; Taquiarritmias supraventriculares (como taquicardia sinusal, extrasístoles ventriculares, bloqueio atrioventricular) |
| Distúrbios Vasculares | Muito comum | Hemorragia |
| | Não conhecida | Rubor; Choque; Tromboflebite; Fleboesclerose ^b |
| Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais | Não conhecida | Hipóxia |
| Distúrbios Gastrointestinais | Muito comuns | Náusea/Vômito; Diarreia; Esofagite; Mucosite/estomatite ^c |
| | Comum | Dor abdominal |
| | Não conhecida | Colite |
| Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo | Muito comuns | Alopecia |
| | Não conhecidas | Eritema; <i>Rash</i> cutâneo; Dermatite de contato; Fenômeno de hipersensibilidade; Prurido; Hiperpigmentação da pele e pigmentação da unha; Urticária |
| Distúrbios Renais e Urinários | Não conhecida | Cromaturia ^d |
| Distúrbios do Sistema Reprodutivo e da Mama | Não conhecidas | Amenorreia; Azoospermia |
| Distúrbios Gerais e Condições do Local da Administração | Muito comuns | Pirexia; Dor; |
| | Comum Não conhecidas | Flebite no local da infusão Morte; Hiperpirexia; Extravasamento no local da infusão ^e ; Calafrios |
| Investigações | Muito comuns | Aumento da bilirrubina sanguínea; Aumento de aspartato aminotransferase; Fosfatase alcalina no sangue aumentada |
| | Comuns | Anormalidades no eletrocardiograma |

| | | |
|--|--|---|
| | | (alteração na onda ST-T do eletrocardiograma, anormalidades no complexo QRS do eletrocardiograma, anormalidades na onda T do eletrocardiograma) |
| <p>*Que as vezes pode ser fatal.</p> <p>^a Com possibilidade de insuficiência renal, especialmente na presença de contagem elevada das células brancas do sangue no pré-tratamento.</p> <p>^b A esclerose venosa pode resultar da injeção do medicamento em um pequeno vaso ou de repetidas injeções na mesma veia.</p> <p>^c Dor ou sensação de queimação, eritema, úlcera, hemorragia, infecção.</p> <p>^d Urina de cor vermelha por 1 ou 2 dias após administração.</p> <p>^e Dor no local da infusão/sensação de queimação, celulite, ulceração de pele e necrose.</p> | | |

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

10. SUPERDOSE

Superdose 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 antraciclina por até 6 meses após uma superdose. 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 - 1.1688.0025

Farmacêutico Responsável: Victor Luiz Kari Quental- CRF-SP n° 26.638

Registrado e Importado por:

Farmarin Indústria e Comércio Ltda.

Rua Pedro de Toledo, 600 - Guarulhos -SP

CNPJ: 58.635.830/0001-75

Fabricado por:

Fármaco Uruguayo S.A.

Avenida Dámaso Antonio Larrañaga, 4479 Montevideu, Uruguai

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

SAC: 0800 101 106

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 10/12/2020.



1640LV004
B50007003/03



Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|------------------|---|---|---|------------------|--|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 29/03/2021 | N/D | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 10/12/2020 | N/D | MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12 | NA | REAÇÕES ADVERSAS | VPS | 20 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD AMB X 10 ML |
| 06/08/2020 | 2601305/20-3 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 06/05/2020 | 1412858/20-6 | MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12 | NA | - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS | VPS | 20 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD AMB X 10 ML |
| 15/03/2019 | ND | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS | VPS e VP | 20 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD AMB X 10 ML |
| 11/09/2018 | 9911812/01-8 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 21/12/2017 | 2308900/17-8 | 11203 – SIMILAR – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial) | 21/05/2018 (DOU de Transferência de Titularidade) e 19/08/2018 (data da vigência do registro referente ao sucessor) | Dizeres Legais | VPS e VP | 20 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD AMB X 10 ML |

