

**EVOMID<sup>®</sup>**

**Farmarin Indústria e Comércio Ltda.**

**Pó Liofilizado Injetável  
5 mg ou 10 mg**

**EVOMID®**

cloridrato de idarrubicina

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Nome comercial:** EVOMID®

**Nome genérico:** cloridrato de idarrubicina

**APRESENTAÇÕES**

**EVOMID®** (cloridrato de idarrubicina) pó liofilizado de 5 mg ou 10 mg em embalagens contendo 1 frasco-ampola.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL POR VIA INTRAVENOSA****USO ADULTO E PEDIÁTRICO****CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de EVOMID® (cloridrato de idarrubicina) pó liofilizado contém 5 mg ou 10 mg de cloridrato de idarrubicina.

Excipiente: lactose monoidratada.

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

**II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

EVOMID® (cloridrato de idarrubicina) é um agente antimitótico e citotóxico comumente utilizado em combinação em regimes quimioterápicos com outros agentes citotóxicos em esquemas quimioterápicos. EVOMID® (cloridrato de idarrubicina) é indicado para o tratamento das seguintes neoplasias:

- Leucemia não linfocítica aguda (LNLA) (também denominada muitas vezes por leucemia mieloide aguda (LMA)): em adultos para induzir remissão na terapia de primeira linha ou para induzir remissão em pacientes recidivantes ou resistentes.
- Leucemia linfocítica aguda (LLA): como tratamento de segunda linha em adultos e crianças.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA****Leucemia não Linfocítica Aguda ou Leucemia Mieloide Aguda (LMA) - Adultos e Crianças**

O resultado de 3 estudos em paciente com leucemia aguda tem indicado que idarrubicina compara-se favoravelmente com daunorrubicina quando cada um foi administrado em combinação com citarabina. Coletivamente, esses estudos sugeriram uma tendência para a superioridade de idarrubicina sobre daunorrubicina.

A combinação intravenosa de idarrubicina/citarabina vem sendo pelo menos tão efetiva quanto à combinação de daunorrubicina com citarabina (ARA-C) em pacientes não tratados com leucemia não linfocítica aguda (LMA).

Coletivamente, esses estudos têm sugerido uma tendência de superioridade da idarrubicina sobre a daunorrubicina. Pacientes tratados com idarrubicina/citarabina atingiram mais remissão após um curso de terapia e o tempo para completar a remissão foi também menor. As curvas de sobrevida demonstraram uma vantagem no grupo idarrubicina/citarabina. A toxicidade não

hematológica foi similar em ambos os grupos e os principais efeitos tóxicos foram: náusea, vômito e mucosite.

Em um estudo com 2.157 pacientes com diagnóstico recente de leucemia mieloide aguda (LMA) e faixa etária entre 15 e 60 anos, foi comparada a eficácia antitumoral de três diferentes antraciclinas em combinação com citarabina e etoposídeo em quimioterapia intensiva de indução-consolidação contendo daunorrubicina, idarrubicina ou mitoxantrona. A remissão global completa (RC) foi semelhante nos três grupos, no entanto, a sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevivência de remissão completa foram significativamente menores no braço de daunorrubicina. Em 5 anos, a SLD foi de 29% versus 37% e 37% com mitoxantrona e idarrubicina, respectivamente. O uso de idarrubicina ao invés de daunorrubicina aumentou a eficácia em longo prazo da quimioterapia em pacientes adultos com LMA que não receberam transplante alogênico de células-tronco.

Uma metanálise e revisão sistemática comparou a eficácia de diferentes antraciclinas e diferentes esquemas de administração de antraciclinas na terapia de indução em pacientes adultos e pediátricos com leucemia mieloide aguda. A idarrubicina (IDA) em comparação com a daunorrubicina (DNR) reduziu as taxas de falha de remissão, mas não alterou as taxas de morte prematura ou mortalidade global. A IDA pode atingir em 5 anos, taxas de sobrevida de 40 a 50%.

Uma metanálise foi realizada para determinar se a utilização de idarrubicina+citarabina (IC) seria mais eficaz do que a utilização de daunorrubicina+citarabina (DC) na terapia de indução em pacientes recentemente diagnosticados com leucemia mieloide aguda (LMA). Esta metanálise indicou que a IC poderia melhorar a duração de sobrevida global comparada com DC como terapia de indução para pacientes jovens com diagnóstico recente de LMA.

#### **Leucemia Linfocítica aguda - Adultos e crianças**

A recidiva, ou não resposta aos regimes de indução inicial, em pacientes pediátricos, a combinação de citarabina (ara-C) com idarrubicina foi associada a taxa de resposta completa variando de 37% em um estudo americano até mais de 76% em estudos pilotos na Itália. Um estudo com idarrubicina demonstrou uma taxa de resposta global de 49% em pacientes pediátricos com recorrências de prognóstico pobre de leucemia linfoblástica aguda (LLA).

O resultado das crianças com LLA e recidiva da medula óssea tem sido insatisfatório em grande parte devido à falha em prevenir recidivas leucêmicas subsequentes. Comparado com daunorrubicina (DNR), a idarrubicina foi considerada um agente efetivo no tratamento da LLA na infância.

Um estudo de escala de dose de idarrubicina administrando-se 3 doses por semana, em combinação com vincristina, prednisolona e L-asparaginase (VPLI), foi realizado pelo Children Cancer Study Group (CCSG) para reinduzir a remissão de LLA na infância na primeira recidiva da medula óssea. A dose máxima tolerada de idarrubicina foi determinada como sendo 12,5 mg/m<sup>2</sup>/dose.

Um estudo avaliou a eficácia em um regime terapêutico que compreendia injeções intravenosas em bolus de idarrubicina, e uma infusão contínua de citarabina (ara-C), em adultos com LLA refratária ou recorrente. Foram tratados pacientes com idade entre 14-75 anos. A taxa de resposta foi favoravelmente comparável com outros regimes e apresentou uma taxa de toxicidade aceitável.

### Referências

1. Masaoka T, Ogawa M, Yamada K, et al: A phase II comparative study of idarubicin plus cytarabine versus daunorubicin plus cytarabine in adult acute myeloid leukemia. *Semin Hematol* 1996; 33(suppl 3):12-17.
2. Berman E, Raymond V, Gee T, et al: Idarubicin in acute leukemia: Results of studies at Memorial Sloan- Kettering Cancer Center. *Semin Oncol* 1989; 16(suppl 2):30-34.
3. Wiernik PH, Case DC, Periman PO, et al: A multicenter trial of cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction therapy for acute nonlymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 1989; 16(suppl 2):25-29.
4. Vogler WR, Velez-Garcia E, Omura G, et al: A phase-three trial comparing daunorubicin or idarubicin combined with cytosine arabinoside in acute myelogenous leukemia. *Semin Oncol* 1989; 16(suppl 2):21-24.
5. Mandelli F, Vignetti M, Suci S, et al: Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML 10. *J Clin Oncol* 2009; 27(32):5397-5403.
6. Teuffel O, Leibundgut K, Lehrnbecher T, et al: Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2013 Apr;161(2):192-203. doi: 10.1111/bjh.12233. Epub 2013 Feb 8.
7. Wang J, Yang YG, Zhou M, et al: Meta-analysis of randomised clinical trials comparing idarubicin + cytarabine with daunorubicin + cytarabine as the induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia. *PLoS One*. 2013 Apr 5;8(4):e60699. doi: 10.1371/journal.pone.0060699.
8. Bernstein ML, Abshire TC, Pollock BH, et al: Idarubicin and cytosine arabinoside reinduction therapy for children with multiple recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19:68-72.
9. Neuendank A, Hartmann R, Buhner C, et al: Acute toxicity and effectiveness of idarubicin in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haem* 1997; 58:326-332.
10. Feig SA, Ames MM, Sather HN, et al: Comparison of idarubicin to daunomycin in a randomized multidrug treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia at first bone marrow relapse: A report from the Children's Cancer Group. *Medical and Pediatric Oncology* (1996) 27: 505-514.
11. Feig SA, Krailo MD, Harris RE, et al: Determination of the maximum tolerated dose of idarubicin when used in a combination chemotherapy program of reinduction of childhood ALL at first marrow relapse and a preliminary assessment of toxicity compared to that of daunorubicin: a report from the Childrens Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol*. 1992;20(2):124-9.
12. Karbasian-Esfahani M, Wiernik PH, Novik Y, et al: Idarubicin and standard-dose cytosine arabinoside in adults with recurrent and refractory acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004 Sep 15;101(6):1414-9.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

A idarrubicina é um análogo da daunorrubicina que se intercala ao DNA, interage com a topoisomerase II e tem um efeito inibidor sobre a síntese do ácido nucleico. A falta do grupo metil na posição 4 da antraciclina proporciona um composto de elevada lipofilia que resulta em um aumento da captação celular quando comparado com a doxorrubicina e a daunorrubicina.

A idarrubicina mostrou possuir uma potência mais elevada em relação à daunorrubicina e eficácia contra a leucemia murina e linfomas por via IV e por via oral. Estudos in vitro em células humanas e murinas resistentes à antraciclina mostraram um grau mais baixo de resistência cruzada para a idarrubicina quando comparada com a doxorrubicina e a daunorrubicina.

Estudos de cardiotoxicidade em animais evidenciaram que a idarrubicina tem um índice terapêutico melhor do que a daunorrubicina e a doxorrubicina. O principal metabólito,

idarrubicinol, mostrou *in vivo* e *in vitro*, atividade antitumoral em modelos experimentais. No rato, o idarrubicinol, administrado nas mesmas doses do fármaco inalterado, é claramente menos cardiotoxíco do que a idarrubicina.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

Após administração IV em pacientes com funções renal e hepática normais, a idarrubicina é eliminada da circulação sanguínea com um  $t_{1/2}$  plasmático terminal que varia entre 11 e 25 horas e é metabolizada amplamente em um metabólito ativo, idarrubicinol, que é eliminado mais lentamente com um  $t_{1/2}$  plasmático que varia entre 41 e 69 horas. O medicamento é eliminado por excreção biliar e renal, na maior parte sob a forma de idarrubicinol.

Estudos das concentrações do medicamento nas células (células nucleadas do sangue e células da medula óssea) em pacientes com leucemia mostraram que o pico das concentrações celulares de idarrubicina é alcançado alguns minutos após a injeção.

As concentrações de idarrubicina e idarrubicinol nas células nucleadas do sangue e nas células da medula óssea são cem vezes maiores do que as concentrações plasmáticas. A velocidade de desaparecimento da idarrubicina no plasma e nas células foi quase comparável com uma vida média terminal de cerca de 15 horas. A vida média terminal do idarrubicinol foi de cerca de 72 horas.

### **Populações Especiais**

#### **Insuficiência hepática e renal**

A farmacocinética da idarrubicina em pacientes com insuficiência hepática e/ou renal ainda não foi totalmente avaliada. Espera-se que em pacientes com disfunção hepática moderada a grave, o metabolismo da idarrubicina pode ser prejudicado levando a níveis sistêmicos elevados do fármaco. A distribuição da idarrubicina também pode ser afetada em pacientes com insuficiência renal. Portanto, deve-se considerar a redução da dose em pacientes com insuficiência hepática e/ou renal (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES) e que a idarrubicina é contraindicada em pacientes com falência hepática e/ou renal grave (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

#### **Pediátrico**

A avaliação farmacocinética em 7 pacientes pediátricos, recebendo idarrubicina intravenosa em doses variando de 15 a 40 mg/m<sup>2</sup>/3 dias de curso de tratamento, mostrou uma meia-vida média de idarrubicina de 8,5 horas (entre 3,6 - 26,4 horas). O metabólito ativo, idarrubicinol, acumulado durante 3 dias de tratamento, apresentou uma meia-vida média de 43,7 horas (entre 27,8 - 131 horas).

#### **Dados de Segurança Pré-clínicos**

A idarrubicina foi genotóxica na maioria dos testes *in vitro* ou *in vivo* realizados. A idarrubicina intravenosa foi carcinogênica, tóxica para órgãos reprodutivos e embriotoxica e teratogênica em ratos. Nenhum efeito notável nas mães ou na prole foi observado em ratos que receberam idarrubicina intravenosa durante os períodos peri e pós-natal com doses até 0,2 mg/kg/dia. Não se sabe se o fármaco é excretado no leite. A idarrubicina intravenosa, assim como outras antraciclina e agentes citotóxicos, foi carcinogênica em ratos. Um estudo local de segurança em cachorros mostrou que o extravasamento do medicamento causa necrose tecidual.

A DL50 (valor médio) da idarrubicina intravenosa foi 4,4 mg/Kg para camundongos, 2,9 mg/Kg em ratos e 1,0 mg/Kg em cachorros. Os principais alvos após uma dose única foram o sistema hemolinfopoiético e, especialmente em cachorros, o trato gastrointestinal.

Os efeitos tóxicos após repetidas doses de idarrubicina intravenosa foram investigados em ratos e cães.

Os principais alvos após administração intravenosa nas espécies estudadas foram o sistema hemolinfopoiético, o trato gastrointestinal, o fígado, o rim e os órgãos reprodutores, masculino e feminino.

Com relação ao coração, estudos subagudos e de cardiotoxicidade indicaram que a idarrubicina intravenosa foi leve a moderadamente cardiotóxica apenas nas doses letais enquanto que a doxorrubicina e a daunorrubicina provocaram danos claros no miocárdio em doses não letais.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

EVOMID® (cloridrato de idarrubicina) é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à idarrubicina ou a qualquer componente da fórmula, ou outras antraciclinas ou antracenedionas e àqueles pacientes com insuficiência renal e/ou hepática grave, a pacientes com insuficiência cardíaca grave ou que tenham tido infarto do miocárdio recentemente, a pacientes com arritmias graves, com mielossupressão persistente ou que já tenham feito tratamento anteriormente com dose cumulativa máxima com idarrubicina e/ou outras antraciclinas e antracenedionas (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Geral**

A idarrubicina deve ser administrada apenas sob a supervisão de médicos com experiência em quimioterapia 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 idarrubicina.

##### **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 idarrubicina é constituída, principalmente, por taquicardia sinusal e/ou anormalidades eletrocardiográficas (ECG), como alterações não específicas de ST-T. Taquiarritmias, incluindo contrações ventriculares prematuras, taquicardia ventricular e bradicardia, assim como bloqueios atrioventriculares e de ramo foram também relatados.

Esses efeitos, usualmente, não predizem desenvolvimento subsequente de cardiotoxicidade tardia, e são, raramente, de importância clínica, não devendo ser, geralmente, a razão para a interrupção do tratamento com idarrubicina.

##### **Eventos tardios (retardados)**

A cardiotoxicidade tardia usualmente se desenvolve posteriormente no curso da terapia com idarrubicina 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 foi relatada. A cardiomiopatia tardia se manifesta pela redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e/ou sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), tais como dispneia, edema pulmonar, edema postural, cardiomegalia, hepatomegalia, oligúria, ascite, efusão pleural e ritmo de galope. Efeitos subagudos como pericardite/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.

Os limites da dose cumulativa para idarrubicina IV ou oral não foram definidos. No entanto, cardiomiopatia relacionada à idarrubicina foi relatada em 5% dos pacientes que receberam doses cumulativas IV de 150 a 290 mg/m<sup>2</sup>.

A função cardíaca deve ser avaliada antes do paciente ser submetido ao tratamento com idarrubicina e deve ser monitorada durante a terapia para que se minimize o risco de ocorrência

de insuficiência cardíaca grave. O risco pode ser diminuído pela monitoração regular da FEVE durante o tratamento, com interrupção imediata de idarrubicina ao primeiro sinal de disfunção.

O método quantitativo apropriado para avaliações repetidas da função cardíaca (avaliação da FEVE) inclui cintilografia nuclear do coração (MUGA) ou ecocardiografia. A avaliação cardíaca basal com uma eletrocardiografia associada a uma cintilografia nuclear cardíaca ou a uma ecocardiografia é recomendada, especialmente para pacientes com fatores de risco aumentados para cardiotoxicidade. Determinações repetidas da FEVE pela cintilografia cardíaca ou pela ecocardiografia devem ser realizadas, particularmente com doses cumulativas mais altas de antraciclina. A técnica utilizada na avaliação cardíaca deve ser consistente durante o acompanhamento.

Fatores de risco para toxicidade cardíaca incluem doença cardiovascular ativa ou não, radioterapia prévia ou concomitante em região mediastinal/pericárdica, terapia prévia com outras antraciclina ou antracenedionas e uso concomitante de outros fármacos com capacidade de reduzir a contratilidade cardíaca ou medicamentos cardiotoxícos (p. ex.: trastuzumabe). As antraciclina, incluindo a idarrubicina, não devem ser administradas em associação a outros agentes cardiotoxícos a menos que a função cardíaca do paciente seja monitorada rigorosamente (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Pacientes recebendo antraciclina após a interrupção do tratamento com outros agentes cardiotoxícos, especialmente aqueles com meias-vidas longas, tais como trastuzumabe, podem estar sob risco aumentado de desenvolver cardiotoxicidade. A meia-vida reportada do trastuzumabe é variável. O trastuzumabe pode persistir na circulação por até 7 meses. Portanto, quando possível, os médicos devem evitar terapia baseada em antraciclina por até 7 meses após a interrupção do tratamento com trastuzumabe. Se antraciclina foram utilizadas antes deste tempo, recomenda-se monitoramento cuidadoso da função cardíaca.

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 idarrubicina pode ocorrer em doses cumulativas mais baixas independentemente da presença de fatores de risco cardíacos.

Uma avaliação de longo prazo e periódica da função cardíaca deve ser feita em crianças já que demonstraram uma maior suscetibilidade à toxicidade cardíaca induzida pela antraciclina.

É provável que a toxicidade da idarrubicina e outras antraciclina ou antracenedionas seja aditiva.

### **Toxicidade Hematológica**

A idarrubicina é um potente supressor da medula óssea. Mielossupressão grave ocorrerá em todos os pacientes que recebam doses terapêuticas desse agente. O perfil hematológico deve ser avaliado antes e durante cada ciclo da terapia com idarrubicina, incluindo contagem diferencial dos glóbulos brancos. Leucopenia reversível, dependente da dose e/ou granulocitopenia (neutropenia) são as manifestações predominantes da toxicidade hematológica da idarrubicina, constituindo a toxicidade aguda limitante da dose mais comum desse fármaco. A leucopenia e a neutropenia são, geralmente, graves; trombocitopenia e anemia também podem ocorrer. As contagens de leucócitos e neutrófilos alcançam o nadir, geralmente, entre o 10º e 14º dia após a administração do fármaco, no entanto, as contagens celulares usualmente retornam a níveis normais durante a terceira semana. As consequências clínicas da mielossupressão grave incluem febre, infecções, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipóxia tecidual ou morte.

### **Leucemia secundária**

Leucemia secundária, com ou sem fase pré-leucêmica, foi relatada em pacientes tratados com antraciclina incluindo a idarrubicina.

A leucemia secundária é mais comum quando tais fármacos são administrados em combinação com agentes antineoplásicos lesivos ao DNA, quando os pacientes foram pré-tratados

intensivamente com fármacos citotóxicos ou quando as doses de antraciclina foram aumentadas. Essas leucemias possuem um período de latência de 1 a 3 anos.

### **Gastrintestinal**

A idarrubicina é emetogênica. A mucosite (principalmente estomatite, menos frequentemente esofagite) 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 e/ou renal**

Uma vez que a função hepática e/ou renal insuficiente pode afetar a distribuição da idarrubicina, a função do fígado e dos rins deve ser avaliada com os exames laboratoriais e clínicos convencionais (utilizando bilirrubina sérica e creatinina sérica como indicadores) antes e durante o tratamento. Em várias experiências clínicas de Fase III, o tratamento era contraindicado se os níveis séricos de bilirrubina e/ou creatinina excedessem 2 mg%. Com outras antraciclina, uma redução de 50% da dose é geralmente empregada se os níveis de bilirrubina e creatinina estiverem em torno de 1,2 - 2,0 mg% (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

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

### **Síndrome da Lise Tumoral**

A idarrubicina pode induzir à 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.

### **Efeitos Imunossupressores/Aumento da Suscetibilidade à Infecções**

A administração de vacinas com antígenos vivos ou atenuados em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos, incluindo a idarrubicina, pode resultar em infecções graves ou fatais. A vacinação com antígenos vivos deve ser evitada em pacientes recebendo idarrubicina. Vacinas com antígenos mortos ou inativos podem ser administradas, no entanto, a resposta à vacina pode estar diminuída.

### **Outros**

Assim como ocorre com outros agentes citotóxicos, tromboflebite e fenômenos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar, foram coincidentemente relatados com o uso de idarrubicina.



### **Fertilidade, gravidez e lactação**

#### **Alteração da fertilidade**

A idarrubicina pode induzir dano cromossômico em espermatozoides humanos. Por essa razão, homens submetidos a tratamento com idarrubicina devem utilizar métodos contraceptivos efetivos.

#### **Gravidez**

O potencial embriotóxico da idarrubicina foi demonstrado em estudos in vitro e in vivo. No entanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitarem a gravidez durante o tratamento. A idarrubicina deve ser utilizada durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto. A paciente deve ser informada do dano potencial ao feto.

**EVOMID® (cloridrato de idarrubicina) é um medicamento classificado na categoria D de risco na 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 idarrubicina ou seus metabólitos são excretados no leite humano.

As mães devem ser aconselhadas a não amamentar enquanto estiverem em quimioterapia com esse fármaco.

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

O efeito da idarrubicina na habilidade de dirigir ou operar máquinas não foi avaliado sistematicamente.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A idarrubicina é um potente mielossupressor e esquemas combinados de quimioterapia que contêm outros agentes com ação similar podem levar à toxicidade aditiva, especialmente em relação a efeitos medulares/hematológicos e gastrintestinais (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O uso de idarrubicina em combinação quimioterápica com outros fármacos potencialmente cardiotoxicos, assim como o uso concomitante de outros compostos cardioativos (por exemplo, bloqueadores do canal de cálcio), requer a monitoração 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 idarrubicina (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Um efeito mielossupressor aditivo pode ocorrer quando radioterapia é administrada concomitantemente ou dentro de 2 a 3 semanas antes do tratamento com idarrubicina.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

EVOMID® (cloridrato de idarrubicina) pó liofilizado deve ser conservado em temperatura inferior a 25°C, protegido da luz.

**Após preparo da reconstituição em soro fisiológico, a solução é química e fisicamente estável por até 48 horas em geladeira (2 a 8°C). Descartar devidamente qualquer solução não utilizada após a reconstituição.**

**Após diluição em soro glicosado 5% ou em soro fisiológico, a solução é química e fisicamente estável por 48 horas em temperatura inferior a 25°C.**

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem

**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: frasco-ampola de vidro incolor, contendo massa laranja esponjosa. Solução Reconstituída (0,1% de cloridrato de idarrubicina em soro fisiológico): solução transparente e límpida, laranja, livre de partículas visíveis de material estranho.

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Preparo da solução**

Para a reconstituição, o conteúdo do frasco-ampola de 5 mg será dissolvido com 5 mL de soro fisiológico e o conteúdo do frasco-ampola de 10 mg, com 10 mL de soro fisiológico. Vide procedimento de administração descrito adiante (vide subitem Medidas de Proteção).

### **Administração**

EVOMID® (cloridrato de idarrubicina) deve ser administrado somente por via intravenosa e a solução reconstituída será administrada através de um sistema de fleboclise conectado a um frasco de solução de cloreto de sódio a 0,9% ou soro glicosado a 5%. A duração da injeção deverá ser acima de 5-10 minutos. Uma injeção direta em push não é recomendada devido ao risco de extravasamento, que pode ocorrer mesmo na presença de retorno sanguíneo adequado à aspiração com a agulha (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

### **Leucemia não linfocítica aguda (LNLA)/Leucemia mieloide aguda (LMA)**

Em adultos com LNLA e LMA a dose recomendada é de 12 mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa diariamente durante 3 dias, associada com citarabina. EVOMID® pode também ser administrado, como agente isolado e associado, em uma dose de 8 mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa diariamente durante 5 dias.

### **Leucemia linfocítica aguda (LLA)**

Como agente isolado, a dose recomendada na LLA em adultos é de 12 mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa diariamente durante 3 dias. Em crianças com LLA a dose recomendada como agente único intravenoso é de 10 mg/m<sup>2</sup> diariamente durante 3 dias.

### **Modificação da Dose**

#### **Disfunção Hepática ou Renal**

Embora nenhuma recomendação específica possa ser feita baseada nos limitados dados disponíveis de pacientes com insuficiência hepática e/ou renal, reduções na dose devem ser consideradas em pacientes com níveis séricos de bilirrubina e/ou creatinina maiores que 2,0 mg% (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

EVOMID® (cloridrato de idarrubicina) não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática e/ou renal grave (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

### **Medidas de Proteção**

O conteúdo do frasco-ampola encontra-se sob pressão negativa para tornar mínimo o risco de formação de aerossol durante a reconstituição: cuidado particular deverá ser tomado quando a agulha for inserida.

A inalação de qualquer aerossol produzido durante a reconstituição deve ser evitada.

As seguintes recomendações de proteção são fornecidas devido à natureza tóxica da substância:

- O pessoal deve ser treinado em boas técnicas de reconstituição e manuseio.
- Profissionais grávidas que manipulam este medicamento devem ser excluídas do trabalho.

- Pessoal manuseando EVOMID® (cloridrato de idarrubicina) deve utilizar equipamentos de proteção: óculos de proteção, avental, luvas e máscaras descartáveis.
- Uma área designada deve ser definida para reconstituição (preferencialmente sob sistema de fluxo laminar). A superfície de trabalho deve ser protegida por papel absorvente, descartável, recoberto com plástico na parte posterior.
- Todos os itens utilizados na reconstituição, administração ou limpeza, inclusive luvas, devem ser descartados em sacos para resíduos de alto risco e destinados à incineração por 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, água.
- Todo material de limpeza deve ser descartado conforme indicado acima.
- O contato acidental com pele ou olhos deve ser tratado imediatamente através de copiosa lavagem com água, ou água e sabão, ou solução de bicarbonato de sódio; deve-se proporcionar atenção médica.
- No caso de contato com os olhos, levante a pálpebra e lave o olho afetado com quantidade abundante de água por 15 minutos.  
Então procure um médico para que seja feita uma avaliação.
- Sempre lave as mãos após remoção das luvas.
- Despreze qualquer solução não utilizada.

### **Incompatibilidades**

A idarrubicina não deve ser misturada com outros fármacos. O contato com qualquer solução de pH alcalino deve ser evitado, pois resultará em degradação do fármaco. A idarrubicina não deve ser misturada com heparina devido à incompatibilidade química que pode levar à precipitação.

### **Estabilidade da solução reconstituída**

A solução obtida após reconstituição em soro fisiológico é quimicamente estável até 48 horas em geladeira (2 a 8°C). Descartar devidamente qualquer solução não utilizada após a reconstituição.

A solução reconstituída e diluída em soro glicosado 5% ou em soro fisiológico é quimicamente estável por 48 horas em temperatura inferior a 25°C.

### **Dose Omitida**

Como EVOMID® (cloridrato de idarrubicina) é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar e ambulatoriais especializados, 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. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As seguintes reações adversas (não listadas em ordem de frequência) foram relatadas em associação ao tratamento com EVOMID® (cloridrato de idarrubicina) (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES):

**Infecções e infestações:** infecção, sepse/septicemia, infecção por fungo.

**Neoplasias benignas, malignas e indefinidas:** leucemia secundária (leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica).

**Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático:** anemia, leucopenia, neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, falência da medula óssea.

**Distúrbios do sistema imunológico:** anafilaxia.

**Distúrbios do metabolismo e nutrição:** anorexia, desidratação, hiperuricemia.

**Distúrbios cardíacos:** bloqueio atrioventricular, bloqueio de ramo de feixes, insuficiência cardíaca congestiva, miocardite, pericardite, taquicardia sinusal, taquiarritmias, infarto do miocárdio.

**Distúrbios vasculares:** hemorragia, onda de calor, flebite, choque, tromboflebite, tromboembolismo, hipotensão, hemorragia cerebral.

**Distúrbios gastrintestinais:** dor abdominal ou sensação de queimação, colite (incluindo enterocolite grave/ enterocolite neutropênica com perfuração), diarreia, erosão/ ulceração, esofagite, sangramento do trato gastrintestinal, mucosite/estomatite, náusea, vômito, falência hepática.

**Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:** eritema acral, alopecia, hipersensibilidade da pele irradiada (*radiation recall reaction*), toxicidade local, *rash*/coceira, alterações na pele, hiperpigmentação da pele e unhas, urticária.

**Distúrbios renal e urinário:** coloração vermelha da urina por 1-2 dias após administração. Nefropatia, falência renal, falência renal aguda.

**Respiratório:** síndrome respiratória aguda, tosse, pneumonia, fibrose pulmonar.

**Distúrbios gerais e no local da administração:** febre, dor de cabeça, letargia, falência múltipla dos órgãos.

**Investigação:** redução assintomática na função de ejeção do ventrículo esquerdo, anormalidades no ECG, elevação de enzimas hepáticas e bilirrubina.

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

## **10. SUPERDOSE**

Doses muito altas de idarrubicina podem causar toxicidade miocárdica aguda dentro de 24 horas e mielossupressão grave dentro de 1 ou 2 semanas. Insuficiência cardíaca tardia foi observada com as antraciclina alguns meses após a superdose.

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

## **III- DIZERES LEGAIS**

MS – 1.1688.0028

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**



**Está atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 21/12/2018.**

1445LV003  
B50007009/03



**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	Não disponível	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 5 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC - 10 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
20/03/2019	0250453/19-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES  REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	- 5 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC - 10 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
20/12/2018	1196025/18-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2018	Não Aplicável	11105 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Redução do prazo de validade do medicamento	18/12/2018	Itens 7 e 8. De: Após preparo da reconstituição em soro fisiológico, a solução é química e fisicamente estável por até 6 dias a temperatura inferior a 25°C ou em geladeira (2 a 8 °C). Descartar devidamente qualquer solução não utilizada após a reconstituição. Lembrando que não deve ultrapassar de 6 dias a contar a	VPS	- 5 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC - 10 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC

							<p>data de reconstituição do pó.          Para: Após preparo da reconstituição em soro fisiológico, a solução é química e fisicamente estável por até 48 horas em geladeira (2 a 8 °C). Descartar devidamente qualquer solução não utilizada após a reconstituição.</p>		
02/10/2018	0952872/18-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2017	2308853/17-2	11203 – SIMILAR – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	02/07/2018 (DOU de Transferência de Titularidade) e 30/09/2018 (data da vigência do registro referente ao sucessor)	Dizeres Legais	VPS e VP	- 5 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC  - 10 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC

