

**Evomixan<sup>®</sup>**

**Farmarin Indústria e Comércio Ltda.**

**Solução injetável**

**20 mg**

**EVOMIXAN®**

cloridrato de mitoxantrona

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Nome comercial:** Evomixan®**Nome genérico:** cloridrato de mitoxantrona**APRESENTAÇÃO**

Solução Injetável.

Cartucho com 1 frasco-ampola, contendo 20mg de mitoxantrona (expressos como base livre) em 10 mL de solução aquosa para administração intravenosa. Solução com concentração de 2 mg/mL.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INTRAVENOSO****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

mitoxantrona (equivalente a 23,28 mg de cloridrato de mitoxantrona) ..... 20 mg

Veículo\* ..... q.s.p. .... 10 mL

\*acetato de sódio, ácido acético, cloreto de sódio, metabissulfito de sódio e água para injetáveis

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

EVOMIXAN® (cloridrato de mitoxantrona) é indicado para a quimioterapia em pacientes com carcinoma da mama, incluindo doenças localmente avançadas ou metastáticas, leucemias agudas mielóides e linfomas não-Hodgkin.

**Câncer da mama**

Mitoxantrona demonstrou particular atividade no câncer metastático da mama. Utilizado isoladamente, permite obter uma taxa de resposta de 40% nas pacientes não tratadas anteriormente, e de 20% nas pacientes anteriormente tratadas por diferentes quimioterapias.

Na associação de outros agentes anticancerosos, a mitoxantrona permite aumentar a taxa e a magnitude destas respostas.

**Leucemias agudas mielóides**

Empregada isoladamente, a mitoxantrona permite obter uma taxa de resposta completa de 30 a 50% nos pacientes em recidiva. A associação de outros antineoplásicos, como a citosina arabinóide, permite aumentar esta taxa de resposta.

**Linfomas não-Hodgkin**

Em monoquimioterapia, permite obter uma taxa de resposta de 30 a 40% nos linfomas resistentes às terapêuticas anteriores. A associação a outros produtos antineoplásicos permite aumentar esta taxa de resposta. Esta eficácia foi notada em todas as formas histológicas de linfomas não-Hodgkin (malignidade reduzida, média ou elevada).

**2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

A mitoxantrona, uma antracenediona sintética, é um potente agente antineoplásico. Nome químico: dicloridrato 1,4-diidroxi 5,8-bis(2 (2-hidroxietil)amino)-etilamino-9,10-antracenediona.

### **Farmacologia**

Embora seu mecanismo de ação não tenha sido determinado, mitoxantrona é um agente DNA-reactivo. Apresenta efeito citocida sobre células humanas cultivadas, proliferantes ou não, o que sugere uma atividade contra neoplasias de rápida proliferação e lento crescimento.

### **Farmacocinética**

Após administração endovenosa de mitoxantrona, os pacientes demonstraram uma rápida depuração plasmática, longa meia-vida de eliminação e persistentes concentrações tissulares. Apenas 20-32% da dose administrada foram excretadas nos primeiros 5 dias após a administração da dose (6-11% na urina e 13-25% nas fezes).

Aproximadamente dois terços da excreção ocorreram durante o primeiro dia.

Estudos de farmacocinética animal em ratos, cães e macacos que receberam mitoxantrona marcada por elementos radioativos indicam uma rápida distribuição, proporcional à dose em muitos tecidos. A mitoxantrona não atravessa a barreira hematoencefálica em grau apreciável, e a sua distribuição para os testículos é mínima. Em ratas grávidas, a placenta é uma barreira eficaz. A concentração plasmática diminui rapidamente durante as duas primeiras horas e, daí em diante, lentamente. Dados obtidos em estudos com animais estabeleceram a excreção biliar como a principal via de eliminação.

Em ratos, a meia-vida de eliminação tissular da radioatividade variou de 20 a 25 dias, em comparação com a meia-vida plasmática de 12 dias. A mitoxantrona não é absorvida significativamente em animais após a administração oral.

### **3. CONTRAINDICAÇÕES**

- **Pacientes que demonstraram anteriormente hipersensibilidade ao seu uso.**
- **Mulheres grávidas ou em fase de lactação.**
- **Pacientes com cardiopatia grave, disfunção hepática grave, disfunção renal grave, mielodepressões graves preexistentes e naqueles com discrasias sanguíneas graves preexistentes. No caso do aparecimento de uma nítida diminuição da função ventricular esquerda (anomalias eletrocardiográficas ou diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda) fazendo prever a instalação de uma insuficiência cardíaca, está contraindicado o prosseguimento na utilização da mitoxantrona.**

### **4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Recomenda-se a utilização de luvas, óculos protetores e aventais durante a preparação e a administração de EVOMIXAN® (cloridrato de mitoxantrona).

Deve-se tomar cuidado para se evitar o contato da mitoxantrona com a pele, membranas mucosas ou os olhos.

A mitoxantrona NÃO deve ser misturada com outras drogas na mesma infusão.

Equipamentos e derrames em superfícies ambientais podem ser limpos usando-se uma solução aquosa de hipoclorito de cálcio (5,5 partes de hipoclorito de cálcio em 13 partes por peso de água para cada 1 parte por peso de mitoxantrona). Absorva a solução restante com gaze ou toalhas e descarte-as de modo seguro. Equipamento de segurança apropriado, como óculos e luvas, deve ser usado ao se lidar com soluções de hipoclorito de cálcio.

Por produzir mielossupressão (vide REAÇÕES ADVERSAS), a mitoxantrona deve ser usada com cuidado em pacientes com mal estado geral ou com mielossupressão preexistente. Têm sido relatados casos de alterações cardíacas funcionais, incluindo insuficiência cardíaca congestiva e reduções na fração de ejeção ventricular esquerda. Esses eventos cardíacos ocorreram quase que exclusivamente em pacientes submetidos anteriormente a um tratamento com antraciclínicas, ou a radioterapia mediastinal, ou com doenças cardíacas preexistentes. A monitorização cardíaca é aconselhável nesses pacientes.

Um acompanhamento cardiológico deverá ser efetuado durante o tratamento quando:

- o paciente receber uma dose cumulativa que ultrapasse 160 mg/m<sup>2</sup>;
- o paciente tenha recebido anteriormente antraciclinas ou outras drogas cardiotoxícas ou radioterapia mediastinal;
- o paciente possui um comprometimento cardíaco ou risco de ordem cardiológica.

Sugere-se que a monitoração cardíaca seja também realizada naqueles pacientes cujas terapias excedam a 12 aplicações de mitoxantrona, pois a experiência com tratamentos prolongados é limitada.

O uso de mitoxantrona pode dar uma coloração azul esverdeada à urina durante 24 horas após a administração.

Os pacientes devem ser avisados de que isso é de se esperar durante a terapia ativa. A segurança do uso de mitoxantrona na gravidez não foi estabelecida. Não há nenhuma informação disponível a respeito da presença de mitoxantrona no leite de mães em fase de amamentação.

Hemogramas completos devem ser realizados, em série, durante os períodos de tratamento. Podem ser necessários ajustes de dose baseados nesses hemogramas.

Os exames hematológicos (contagem globular e plaquetária) e testes de função renal devem ser sistematicamente acompanhados antes e durante o tratamento.

A manipulação da mitoxantrona deve ser rigorosamente estéril e cuidadosa devido à sua possível absorção cutânea e/ou mucosa.

#### Incompatibilidades Maiores

Na ausência de estudo de compatibilidade, recomenda-se administrar o produto isoladamente, e não o associá-lo a outras substâncias. A mistura numa mesma seringa ou num equipo de perfusão de mitoxantrona e de heparina, pode originar um precipitado, com perda do produto.

#### Uso na gravidez

##### **Categoria de risco D:**

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

#### **5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

- Recomenda-se que mitoxantrona não seja misturada com outras drogas na mesma infusão.
- Pode elevar a concentração de ácido úrico sanguíneo se administrado concomitantemente com alopurinol, colchicina ou probenecida.
- Pode aumentar o risco de cardiotoxicidade do paciente, tratado previamente com daunorrubicina, doxorrubicina ou radioterapia.
- Medicamentos que causam discrasias sanguíneas podem aumentar seus efeitos leucopênicos e/ou trombocitopênicos.
- Outros mielodepressores podem causar mielodepressão aditiva.
- Pode causar imunodepressão excessiva, com risco de pseudolinfa, se tomado com ciclosporina.
- Pode ter a capacidade de suprimir os mecanismos de defesa normais, pode diminuir a resposta de anticorpos do paciente quando tomado com vacinas de vírus mortos ou potencializar a replicação do vírus de vacinas fabricadas com vírus atenuados, aumentando os efeitos adversos do vírus da vacina e diminuindo a resposta de anticorpos do paciente. Deve-se então aguardar um intervalo de 3 meses a 1 ano entre as aplicações das duas medicações.

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

Conservar em geladeira, entre 2 e 8°C. Proteger da luz.

O prazo de validade do EVOMIXAN® (cloridrato de mitoxantrona) é de 24 meses.

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

**Não use medicamento com prazo de validade vencido.**

**Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

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

EVOMIXAN® (cloridrato de mitoxantrona) deve ser diluído em pelo menos 50 mL de cloreto de sódio 0,9% para injeção ou dextrose a 5% para injeção. Esta solução deve ser introduzida lentamente numa perfusão venosa em curso.

A dose inicial recomendada para o uso como agente único é de 14 mg/m<sup>2</sup> da área de superfície corporal, dada como uma dose intravenosa única, que pode ser repetida a intervalos de 21 dias.

Uma dose inicial menor (12 mg/m<sup>2</sup> ou menos) é recomendada em pacientes com reservas medulares inadequadas devido a uma terapia anterior ou a um mal estado geral. Quando usada em quimioterapia combinada com outro agente mielossupressor, a dose inicial de mitoxantrona deve ser reduzida de 2 a 4 mg/m<sup>2</sup> abaixo das doses recomendadas para uso como agente único.

### **Câncer de mama e linfomas não-Hodgkin**

Devem ser administradas quantidades de 12 a 14 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, em administração intravenosa única, em intervalos de 21 a 28 dias. A dose inicial poderá ser repetida em caso de recuperação hematológica (leucócitos e plaquetas) conveniente antes da administração posterior.

### **Leucemias Mielóides Agudas**

Em monoquimioterapia a dose eficaz é de 10 a 12 mg/m<sup>2</sup>/dia, durante 5 dias, em administração endovenosa com duração de 10 a 15 minutos. Em poliquimioterapia e em função das drogas utilizadas o mesmo esquema poderá ser utilizado ou substituído por uma administração nas mesmas doses durante 3 dias. Se um segundo ciclo estiver indicado, a mesma combinação com as mesmas doses diárias é recomendada, mas com administração de mitoxantrona durante 2 dias consecutivos somente.

A modificação da dose e o estabelecimento do tempo de aplicação das doses subsequentes devem ser determinados pelo julgamento clínico, dependendo do grau e da duração da mielossupressão. Se no 21º dia as contagens de leucócitos e plaquetas tiverem voltado a níveis adequados, as doses anteriores geralmente podem ser repetidas.

### **Estabilidade após aberto**

Caso o produto seja utilizado em alíquotas, o produto se mantém estável por 7 dias após sua primeira perfuração sob condições assépticas adequadas. Após a preparação da infusão, a solução de mitoxantrona se mantém estável físico-quimicamente por 48 horas a temperatura ambiente (25°C) sem proteção da luz. Do ponto de vista microbiológico, a preparação da infusão deve ser utilizada imediatamente. Caso esta preparação não seja utilizada imediatamente, o tempo de armazenagem e as condições anteriores ao uso são de responsabilidade do usuário e, normalmente, não seria maior que 48 horas a temperatura ambiente a contar da data de diluição, ocorrida nas condições assépticas validadas e controladas.

## **8. REAÇÕES ADVERSAS**

Raramente são importantes ou severas.

Mitoxantrona é clinicamente bem tolerada, demonstrando uma baixa incidência global de eventos adversos, especialmente os de natureza grave, irreversível ou causadora de risco de vida.

As seguintes reações adversas foram relatadas:

### **Hematológicas**

Certo grau de leucopenia deve ser esperado após as doses recomendadas de mitoxantrona. Todavia, a supressão da contagem de leucócitos abaixo de 1.000 mm<sup>3</sup> é rara. Com a aplicação

das doses a cada 21 dias, a leucopenia geralmente é transitória, alcançando seu nadir\* cerca de 10 dias após a dose, com a recuperação geralmente ocorrendo por volta do 21º dia.

Pode ocorrer trombocitopenia igualmente reversível.

Foram relatados raros casos de anemia.

A mielossupressão pode ser mais grave e prolongada em pacientes submetidos anteriormente a uma extensa quimioterapia ou radioterapia, ou em pacientes debilitados.

\* Nadir = Ponto onde ocorre maior depressão.

### **Gastrintestinais**

Os efeitos colaterais mais comumente encontrados são náuseas e vômitos, embora na maioria dos casos eles sejam leves (OMS Grau 1) e transitórios. Outras reações adversas, ocasionalmente relatadas, incluem anorexia, diarreia, sangramento gastrointestinal e estomatite/mucosite.

### **Cardiovasculares**

Só são clinicamente significativos ocasionalmente, e incluem redução da fração de ejeção ventricular esquerda (determinada por ecocardiografia ou pelo MUGA), alterações do ECG e arritmias agudas. Insuficiência cardíaca congestiva tem sido relatada e tem geralmente respondido bem ao tratamento com digitálicos e/ou diuréticos. Experimentalmente, a cardiotoxicidade da mitoxantrona é extremamente fraca, o que é confirmado pela clínica, já que menos de 1,5% dos pacientes tratados com mitoxantrona apresentaram sinais de toxicidade cardíaca (insuficiência cardíaca, diminuição do índice de ejeção sistólica). Dentre estes pacientes, 70% apresentavam fatores predisponentes (administrações anteriores de antraciclinas, radioterapias mediastinais, cardiopatias). Doses cumulativas de 160 mg/m<sup>2</sup> (nos pacientes sem fatores de risco) e 120 mg/m<sup>2</sup> (nos pacientes que apresentam fatores de risco), podem ser utilizadas.

Insuficiência cardíaca congestiva tem sido relatada.

### **Alopecia**

A alopecia pode ocorrer mais frequentemente de mínima intensidade, sendo reversível à cessação da terapia. Por outro lado, em associação com outros agentes antineoplásicos conhecidos por causarem este efeito, a alopecia é mais intensa.

### **Reações alérgicas**

Hipotensão, urticária e exantema foram relatados, ocasionalmente.

### **Reações cutâneas**

Flebite não foi descrita com frequência no sítio de perfusão. Houve raros relatos de necrose de tecido após o extravasamento.

### **Outros**

Foram assinalados, ocasionalmente, outros efeitos colaterais como dispneia, fadiga e fraqueza, picos febris, raros aumentos reversíveis das transaminases, da creatinina e da uréia sanguínea, além de efeitos neurológicos inespecíficos. Uma coloração verde-azulada da urina e/ou da esclerótica pode ocorrer durante o tratamento.

### **Alterações em valores de exames laboratoriais**

Têm sido observadas, raramente, por exemplo, elevação dos níveis de enzimas hepáticas, elevação do nível sérico de creatinina e BUN (nitrogênio ureico sanguíneo).

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

## **9. SUPERDOSE**

Não há nenhum antídoto específico conhecido para a mitoxantrona. Toxicidade hematopoiética, gastrointestinal, hepática ou renal podem ser observadas, dependendo da dose administrada e das condições físicas do paciente. Nos casos de doses excessivas, o paciente deve ser assistido e o tratamento deve ser sintomático e de apoio.

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

### **III - DIZERES LEGAIS**

MS - 1.1688.0019

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

#### **Registrado e Importado por:**

Farमारин 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.

**SAC: 0800 101 106**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 31/03/2021.**

1210LV002

B50007012/01



### 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
31/03/2021	N/D	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	2 MG/ML SOL INJ CT FA VD AMB X 10 ML
30/07/2018	0605696/18-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2017	2308740/17-4	11203 – SIMILAR – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	23/04/2018 (DOU de Transferência de Titularidade) e 22/07/2018 (data da vigência do registro referente ao sucessor)	Dizeres Legais.	VP e VPS	2 MG/ML SOL INJ CT FA VD AMB X 10 ML