

Farmorubicina* CS

Laboratórios Pfizer Ltda.

Solução injetável

2 mg/mL



**FARMORUBICINA* CS
cloridrato de epirrubicina**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Nome comercial: Farmorubicina* CS

Nome genérico: cloridrato de epirrubicina

APRESENTAÇÕES

Farmorubicina* CS solução injetável estéril 2 mg/mL em embalagens contendo 1 frasco-ampola plástico (Cytosafe, CS) de 5 mL (10 mg), 25 mL (50 mg) ou 100 mL (200 mg).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL POR VIA INTRAVENOSA OU INTRAVESICAL (vide item 6. Como devo usar este medicamento? ou 8. Posologia e Modo de Usar)

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de Farmorubicina* CS solução injetável contém o equivalente a 2 mg de cloridrato de epirrubicina. Excipientes: cloreto de sódio, água para injetáveis, ácido clorídrico (para ajuste de pH).



II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Farmorubicina* CS (cloridrato de epirrubicina) é indicada para o tratamento de vários tipos de câncer (neoplasia): câncer de mama, linfomas (cânceres que se originam nos linfonodos (gânglios)), sarcomas de partes moles (câncer dos músculos, cartilagens, gordura, nervos e vasos sanguíneos) câncer gástrico (do estômago), câncer hepático (do fígado), câncer do pâncreas, câncer do reto-sigma (intestino), carcinoma da região cérvico-facial (cabeça e pescoço), câncer de pulmão, câncer de ovário e leucemias (câncer da medula óssea).

Farmorubicina* CS por instilação intravesical (dentro da bexiga) é indicada no tratamento dos carcinomas superficiais da bexiga (não invasivos) e na profilaxia (prevenção) das recidivas (retorno do câncer) após ressecção transuretral (cirurgia de bexiga realizada pela uretra).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Farmorubicina* CS é um agente citotóxico (que causa destruição celular) antracicínico (da família das antraciclinas, um tipo de classe de medicamentos). Embora se saiba que as antraciclinas podem interferir em várias funções bioquímicas e biológicas das células o mecanismo preciso das propriedades citotóxicas e/ou antiproliferativas (que inibem a proliferação celular) da Farmorubicina* CS ainda não foi completamente elucidado.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Farmorubicina* CS é contraindicada a pacientes que apresentam hipersensibilidade (alergia) à epirubicina ou a qualquer outro componente da fórmula, outras antraciclinas ou antracenedionas.

Farmorubicina* CS também é contraindicada nas seguintes situações: 1) Uso intravenoso (dentro da veia): mielossupressão (mau funcionamento da medula óssea) persistente, insuficiência hepática (do fígado) grave, miocardiopatia (doença do músculo do coração), infarto do miocárdio (infarto do coração) recente, arritmias severas, tratamentos prévios com doses cumulativas máximas de Farmorubicina* CS e/ou outras antraciclinas e antracenedionas (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?). 2) Uso intravesical (dentro da bexiga urinária): infecções no trato urinário (uretra, bexiga, ureter e rins), inflamação da bexiga, hematúria (sangue na urina).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Farmorubicina* CS deve ser administrada apenas sob supervisão de médicos especialistas com experiência em terapia citotóxica.

Os pacientes devem recuperar-se das toxicidades agudas de tratamentos anteriores, como: estomatite (inflamação da mucosa da boca), neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa do sangue: neutrófilos), trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas) e infecções generalizadas, antes de iniciar o tratamento com Farmorubicina* CS.

Embora o tratamento com altas doses de Farmorubicina* CS (por exemplo, $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ a cada 3 a 4 semanas) cause efeitos adversos semelhantes àqueles vistos com doses padrão ($< 90 \text{ mg/m}^2$ a cada 3 a 4 semanas), a gravidade da neutropenia e da estomatite/mucosite (inflamação da mucosa dos órgãos do aparelho digestivo) pode ser maior. O tratamento com altas doses de Farmorubicina* CS requer atenção especial para possíveis complicações clínicas devido a mielossupressão (mau funcionamento da medula óssea) acentuada.

Função Cardíaca

A cardiotoxicidade (toxicidade ao coração) durante o tratamento com antraciclinas pode ser evidenciada através de eventos precoces (agudos) e tardios.

Eventos precoces: cardiotoxicidade precoce da Farmorubicina* CS consiste principalmente em taquicardia sinusal (aceleração dos batimentos cardíacos) e/ou anormalidades no eletrocardiograma (ECG) como alterações não específicas na onda ST-T. Também foram relatadas taquiarritmias (tipo de arritmia), incluindo contração prematura ventricular (da câmara do coração), taquicardia ventricular e bradicardia (diminuição dos batimentos cardíacos), assim como bloqueio atrioventricular (região do coração responsável pela condução dos batimentos cardíacos) e *bundle-branch*. Esses efeitos geralmente não predizem o desenvolvimento de cardiotoxicidade tardia; raramente têm importância clínica e em geral, não são considerados para descontinuação do tratamento com a Farmorubicina* CS.

Eventos tardios: cardiotoxicidade (toxicidade do coração) tardia, geralmente surge no final do tratamento com Farmorubicina* CS ou 2 a 3 meses após o término do tratamento, porém, eventos tardios (muitos meses ou anos após o término do tratamento) também foram relatados. Cardiompatia (alteração no músculo do coração) tardia manifesta-se pela redução da fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) e/ou sinais e sintomas de falência



cardíaca congestiva (ICC) (incapacidade do coração de bombear a quantidade adequada de sangue) como dispneia (falta de ar), edema pulmonar (acúmulo de líquidos nos pulmões), edema (inchaço), cardiomegalia (aumento do coração) e hepatomegalia (aumento do fígado), oligúria (diminuição da produção de urina), ascite (acúmulo de líquido dentro do abdome), efusão pleural (líquido nas pleuras), e ritmo de galope (tipo de arritmia). ICC com risco à vida é a forma mais grave de cardiomiopatia induzida por antraciclinas e representa a toxicidade dose limitante cumulativa do fármaco.

O risco de desenvolvimento de falência cardíaca congestiva aumenta rapidamente com dose cumulativa total acima de 900 mg/m² de Farmorubicina* CS. Esta dose só deve ser excedida com extrema cautela.

A função cardíaca deve ser avaliada antes do tratamento e deve ser monitorada durante a terapia para minimizar o risco de ocorrência de insuficiência cardíaca. O risco pode ser diminuído através do monitoramento regular da LVEF durante o tratamento, com a interrupção imediata de epirrubicina no primeiro sinal de insuficiência. O método quantitativo apropriado para a avaliação repetida da função cardíaca (avaliação da LVEF) inclui angiografia com radionucleotídeo (MUGA) ou ecocardiograma (ECO). A avaliação cardiológica com ECG, uma varredura MUGA ou um ECO é recomendável, principalmente em pacientes com fatores de risco para cardiototoxicidade aumentado. Determinações repetidas por MUGA ou ECO de LVEF deve ser realizado, particularmente com mais altas, doses cumulativas de antraciclinas. A técnica utilizada para a avaliação deve ser consistente ao longo do acompanhamento.

Dado o risco de cardiomiopatia, uma dose cumulativa de 900 mg/m² de Farmorubicina* CS deve ser excedida apenas com extrema cautela.

Os fatores de risco para cardiotoxicidade incluem doença cardiovascular (do coração e dos vasos sanguíneos) ativa ou latente, radioterapia prévia ou concomitante da área mediastinal/pericárdica (no centro do tórax e ao redor do coração), terapia prévia com outras antraciclinas ou antracenedionas, e uso concomitante com outras drogas que podem diminuir contratibilidade cardíaca ou drogas cardiotóxicas (por ex.: trastuzumabe). As antraciclinas, incluindo a Farmorubicina* CS, não devem ser administradas em combinação com outros agentes cardiotóxicos sem monitoramento cuidadoso da função cardíaca (vide “Interações Medicamentosas”). Pacientes recebendo antraciclinas após interromperem o tratamento com outros agentes cardiotóxicos, especialmente aqueles com longa meia-vida, como o trastuzumabe, podem também aumentar o risco de desenvolvimento de cardiotoxicidade. A meia-vida relatada do trastuzumabe é de aproximadamente 28 - 38 dias e pode persistir na circulação por até 27 semanas. Por isso, quando possível, os médicos devem evitar a terapia baseada em antraciclinas por até 27 semanas após interromperem o tratamento com trastuzumabe. Em caso de utilização de antraciclinas antes deste período, recomenda-se um cuidadoso monitoramento da função cardíaca.

O monitoramento da função cardíaca deve ser particularmente rigoroso em pacientes recebendo altas doses cumulativas e aqueles com fatores de risco. No entanto, a cardiotoxicidade com epirrubicina pode ocorrer em doses cumulativas mais baixas se fatores de risco cardíacos estão presentes ou não.

É provável que a toxicidade da Farmorubicina* CS e outras antraciclinas ou antracenedionas é aditiva.

Toxicidade Hematológica (do sangue)

A exemplo do que ocorre com outros agentes citotóxicos, a Farmorubicina* CS pode produzir mielossupressão. O perfil hematológico (exame completo do sangue) deve ser avaliado antes e durante cada ciclo da terapia com Farmorubicina* CS, incluindo contagem diferencial dos glóbulos brancos. Leucopenia (redução de células de defesa no sangue) reversível, dependente da dose e/ou granulocitopenia (neutropenia) são as manifestações predominantes, constituindo a toxicidade aguda limitante da dose mais comum. A leucopenia e a neutropenia são, geralmente, mais graves com esquemas de altas doses, alcançando um nadir (ponto mais baixo), na maioria dos casos, entre o 10º e 14º dia após a administração do medicamento. Esses efeitos são, usualmente, transitórios, com a normalização da contagem de glóbulos brancos/neutrófilos, na maioria dos casos, até o 21º dia. Trombocitopenia e anemia também podem ocorrer. As consequências clínicas mais graves da mielossupressão incluem febre, infecção, sepse/septicemia (infecção generalizada), choque séptico (sepse grave), hemorragia (sangramento), hipoxia tecidual (diminuição de oxigênio aos tecidos) ou morte.

Leucemia secundária

Leucemia secundária (causada pelo medicamento), com ou sem fase pré-leucêmica, foi relatada em pacientes tratados com antraciclinas, incluindo a Farmorubicina* CS. A leucemia secundária é mais comum quando utilizados em combinação com outros agentes antineoplásicos, em caso de pacientes tratados previamente com citotóxicos ou quando utilizadas doses maiores de antraciclinas. Essas leucemias possuem um período de latência (período sem manifestação clínica) de 1 a 3 anos.



Gastrintestinal

A Farmorubicina* CS é emetogênica (causa náuseas e vômitos). A mucosite/estomatite geralmente aparece no início do tratamento com o fármaco e, se grave, pode progredir em poucos dias para úlceras de mucosa (camada que recobre internamente o sistema digestivo, como boca e esôfago). A maioria dos pacientes se recupera desse evento adverso até a terceira semana de terapia.

Função Hepática

A principal via de eliminação da Farmorubicina* CS é o sistema hepatobiliar (relacionado à bile). Os níveis de bilirrubina sérica total (níveis de bilirrubina no sangue) e de aspartato transaminase (TGO) devem ser avaliados antes e durante o tratamento com Farmorubicina* CS. Pacientes com bilirrubina ou TGO elevado podem apresentar *clearance* (excreção) mais lento do fármaco, com um aumento da toxicidade geral. Doses mais baixas são recomendadas nesses pacientes (vide item 6. Como devo usar este medicamento?). Pacientes com insuficiência hepática grave (prejuízo grave da função do fígado) não devem receber Farmorubicina* CS (vide 3. Quando não devo usar este medicamento?).

Função Renal (dos rins)

A creatinina sérica (no sangue) deve ser avaliada antes e durante a terapia. O ajuste da dose é necessário em pacientes com creatinina sérica > 5 mg/dL (vide item 6. Como devo usar este medicamento?).

Efeitos no Local de Infusão

Fleboesclerose (lesão da veia usada para administração do medicamento) pode resultar da infusão do fármaco em vaso de pequeno calibre ou de infusões repetidas na mesma veia. Para minimizar o risco de flebite/tromboflebite (inflamação da veia, com ou sem o aparecimento de um coágulo dentro dela) no local de infusão, recomenda-se seguir os procedimentos descritos no item 6. Como devo usar este medicamento?.

Extravasamento

O extravasamento de Farmorubicina* CS durante a administração IV pode produzir dor local, lesões teciduais graves (vesicação – formação de bolhas na pele, celulite – inflamação grave da pele e do tecido abaixo da pele) e necrose (morte dos tecidos). Caso ocorram sinais ou sintomas de extravasamento durante a administração intravenosa de Farmorubicina* CS, a infusão do fármaco deve ser imediatamente interrompida.

Outros

Assim como ocorre com outros agentes citotóxicos, tromboflebite e fenômenos tromboembólicos (formação de um coágulo dentro do vaso sanguíneo), incluindo embolia pulmonar (entupimento de um vaso sanguíneo no pulmão por um coágulo), fatal em alguns casos, foram coincidentemente relatados com o uso de Farmorubicina* CS.

Síndrome da Lise Tumoral (sintomas provocados pela destruição das células do câncer)

Farmorubicina* CS pode induzir à hiperuricemia (aumento do ácido úrico no sangue) devido ao extenso catabolismo das purinas que acompanha a rápida destruição de células neoplásicas induzida pelo fármaco (síndrome da lise tumoral). Níveis séricos de ácido úrico, potássio, fosfato de cálcio e creatinina devem ser avaliados após o tratamento inicial de forma que este fenômeno possa ser reconhecido e controlado adequadamente. Hidratação, alcalinização urinária (diminuição da acidez da urina) e profilaxia com allopurinol para prevenir a hiperuricemia podem minimizar as complicações potenciais da síndrome de lise tumoral.

Efeitos Imunossupressores/Aumento da Suscetibilidade a Infecções

A administração de vacinas “vivas” ou vacinas “vivas-atenuadas” em pacientes imunocomprometidos (com diminuição da função do sistema de defesa do organismo) por agentes quimioterápicos (que combatem cânceres) incluindo Farmorubicina* CS, podem resultar em infecções graves ou fatais. A utilização de vacina “viva” deve ser evitada em pacientes recebendo Farmorubicina* CS. Vacinas “mortas” ou “inativadas” podem ser administradas, contudo, a resposta a estas vacinas pode ser diminuída.

Advertências e Precauções Adicionais para Outras Vias de Administração

Via Intravesical

A administração de Farmorubicina* CS pode produzir sintomas de cistite química (tais como, disúria – dificuldade e dor para urinar, poliúria – aumento da quantidade de urina, noctúria – aumento da frequência urinária à noite, estrangúria – constrição da uretra causando eliminação lenta e dolorosa da urina, hematúria – sangue na urina, desconforto vesical – na bexiga, necrose da parede vesical) e constrição da bexiga. É necessária



atenção especial para problemas de cateterização (por ex., obstrução uretral devido a tumores intravesicais de grande volume).

Fertilidade, gravidez e lactação

Prejuízo da Fertilidade

A Farmorubicina* CS pode induzir dano cromossômico em espermatozoides humanos. Homens submetidos a tratamento com Farmorubicina* CS devem utilizar métodos contraceptivos (para evitar gravidez) efetivos.

A Farmorubicina* CS pode causar amenorreia (ausência de menstruação) ou menopausa prematura em mulheres prémenopáusicas (antes da idade característica para o aparecimento da menopausa).

Uso durante a Gravidez

Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante o tratamento e devem utilizar métodos contraceptivos eficazes.

Dados experimentais em animais sugerem que a Farmorubicina* CS pode causar dano fetal quando administrada a mulheres grávidas. Caso a Farmorubicina* CS seja utilizada durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver utilizando esse fármaco, ela deve ser comunicada quanto aos danos potenciais para o feto. Não há estudos em mulheres grávidas, portanto a Farmorubicina* CS deve ser utilizada durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto.

Uso durante a Lactação

Não se sabe se a Farmorubicina* CS é excretada no leite humano. Uma vez que muitos fármacos, incluindo outras antraciclinas, são excretados no leite humano e devido à possibilidade de reações adversas sérias em lactentes pela Farmorubicina* CS, as mães devem interromper o aleitamento antes de receber esse medicamento.

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

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

O efeito da Farmorubicina* CS na habilidade de dirigir e operar máquinas ainda não foi sistematicamente avaliado.

Interações Medicamentosas

Farmorubicina* CS é utilizada, principalmente, em combinação com outros fármacos citotóxicos. Toxicidade aditiva pode ocorrer especialmente em relação a efeitos medulares/hematológicos e gastrintestinais (no estômago e no intestino) (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?). O uso de Farmorubicina* CS em combinação quimioterápica com outros fármacos potencialmente cardiotóxicos, assim como o uso concomitante de outros compostos cardioativos (por ex., bloqueadores do canal de cálcio, como a nifedipina e o verapamil), requer a monitoração da função cardíaca durante o tratamento. A Farmorubicina* CS é amplamente metabolizada pelo fígado. Qualquer medicamento concomitante que possa afetar a função hepática também pode afetar o metabolismo ou a farmacocinética da Farmorubicina* CS e, como resultado, a eficácia e/ou a toxicidade (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

A cimetidina aumentou a área sob a curva (AUC: quantidade do medicamento efetivamente disponível para atuação de acordo com o tempo de utilização) da Farmorubicina* CS em 50% e seu uso deve ser interrompido durante o tratamento com Farmorubicina* CS. Quando administrado antes da Farmorubicina* CS, o paclitaxel pode causar aumento das concentrações plasmáticas (no sangue) da Farmorubicina* CS inalterada e de seus metabólitos (derivados), sendo que seus metabólitos não são tóxicos nem ativos. A administração concomitante do paclitaxel ou do docetaxel não alterou a farmacocinética da Farmorubicina* CS quando esta foi administrada antes do taxano.

Sempre avise ao seu médico todas as medicações que você toma quando ele for prescrever uma medicação nova. O médico precisa avaliar se as medicações reagem entre si alterando a sua ação, ou da outra; isso se chama interação medicamentosa.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Farmorubicina* CS deve ser conservada sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Descartar devidamente qualquer solução não utilizada.



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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características do produto: solução vermelha limpa e límpida.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este produto é de uso restrito a hospitais ou ambulatórios especializados, com emprego específico em várias neoplasias, e deve ser manipulado apenas por pessoal treinado. As informações ao paciente serão fornecidas pelo médico assistente, conforme necessário.

A Farmorubicina* CS é um medicamento citotóxico normalmente administrado por via intravenosa. No entanto, a administração intravesical (dentro da bexiga urinária) mostrou-se benéfica no tratamento de câncer superficial de bexiga, bem como na profilaxia de recidiva (retorno) de tumor após ressecção transuretral (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Farmorubicina* CS não é ativa quando administrada por via oral e não deve ser injetada por via intramuscular ou intratecal.

Administração intravenosa (IV)

Normalmente, a dose é calculada com base na área de superfície corpórea (mg/m^2). A dose total de Farmorubicina* CS por ciclo a ser administrada pode variar de acordo com o uso, dentro de um esquema de tratamento específico (por exemplo, administrada como agente único ou em combinação com outros fármacos citotóxicos) e de acordo com a indicação terapêutica (por exemplo, no tratamento de câncer de pulmão, a Farmorubicina* CS também é utilizada em doses mais altas que as convencionais).

Farmorubicina* CS deve ser administrada através de cateter de infusão intravenosa correndo livremente (solução fisiológica 0,9% ou solução de glicose 5%). Para minimizar o risco de trombose ou extravasamento perivenoso, os períodos de infusão usuais variam entre 3 e 20 minutos dependendo da dose e volume da solução de infusão. Não se recomenda uma injeção direta devido ao risco de extravasamento, o qual pode ocorrer mesmo na presença de retorno adequado de sangue mediante aspiração com a agulha (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Regime de Dose Inicial Padrão

Como agente único a dose inicial padrão recomendada de Farmorubicina* CS, em adultos, por ciclo é 60 a 120 mg/m^2 da área de superfície corpórea. A dose inicial padrão recomendada de Farmorubicina* CS quando usada como componente da terapia adjuvante em pacientes com câncer de mama linfonodo positivo (com comprometimento dos gânglios da axila) é 100 a 120 mg/m^2 . A dose total inicial padrão por ciclo deve ser administrada como dose única ou dividida em 2 a 3 dias sucessivos. Após recuperação das toxicidades induzidas pelo medicamento (particularmente depressão da medula óssea e estomatite), os ciclos podem ser repetidos a cada 3 a 4 semanas. Caso a Farmorubicina* CS seja utilizada em combinação com outros medicamentos citotóxicos com toxicidade potencialmente somatária, a dose recomendada por ciclo deve ser reduzida.

Regime de Altas Doses Iniciais

Elevadas doses de Farmorubicina* CS podem ser utilizadas no tratamento do câncer de mama e de pulmão. Como agente único a dose recomendada por ciclo em adultos é de até 135 mg/m^2 e deve ser administrada no primeiro dia ou em doses divididas nos dias 1, 2, 3, a cada 3 a 4 semanas. Na terapia combinada, a dose máxima recomendada de início é de até 120 mg/m^2 e deve ser administrada no primeiro dia, a cada 3 ou 4 semanas.

Modificação da Dose

Disfunção Renal: embora nenhuma recomendação específica de dosagem possa ser feita com base nos limitados dados disponíveis de pacientes com insuficiência renal (diminuição da função renal), doses iniciais mais baixas devem ser consideradas em pacientes com insuficiência renal grave (creatinina sérica > 5 mg/dL).

Disfunção Hepática: como a principal via de eliminação da Farmorubicina* CS é o sistema hepatobiliar, a dose deve ser reduzida em pacientes com função hepática comprometida para evitar aumento da toxicidade geral. Normalmente, as diretrizes utilizadas para redução da dose na função hepática comprometida são baseadas nos níveis de bilirrubina sérica e da TGO conforme segue:



Bilirrubina entre 1,2 a 3 mg/dL ou TGO 2 a 4 vezes o limite superior da normalidade:	metade da dose inicial recomendada
Bilirrubina > 3 mg/dL ou TGO > 4 vezes o limite superior da normalidade:	um quarto da dose inicial recomendada

Outras Populações Especiais: doses iniciais baixas ou longos intervalos entre os ciclos devem ser considerados para pacientes intensamente pré-tratados ou para pacientes com infiltração neoplásica da medula óssea (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?). O regime e dose inicial padrão é utilizado para pacientes idosos.

Administração intravesical (dentro da bexiga urinária)

A Farmorubicina* CS deve ser instilada usando um cateter e o instilado deve ser retido na bexiga por 1 hora. Durante a instilação, o paciente deve ser rotacionado (virado) para garantir contato mais amplo possível da solução com a mucosa vesical. Para evitar diluição indevida pela urina, o paciente deve ser orientado a não ingerir qualquer tipo de líquido nas 12 horas antes da instilação. O paciente deve ser instruído a urinar no final da instilação. A administração intravesical não é apropriada para o tratamento de tumores invasivos que tenham invadido a camada muscular da parede da bexiga.

Desprezar o restante da solução não utilizada.

Carcinoma Superficial da Bexiga

Instilação Única: é recomendada uma instilação única de 80 a 100 mg imediatamente após a ressecção transuretral.

Ciclo de 4 a 8 Semanas Seguida por Instilação Mensal: recomendam-se instilações semanais de 50 mg (em 25-50 mL de solução salina) por 8 semanas após a ressecção transuretral (RTU), iniciando-se 2 a 7 dias após a RTU (ressecção transuretral). No caso de toxicidade local (cistite química), é aconselhável redução da dose para 30 mg. Os pacientes podem receber administrações semanais de 50 mg por 4 semanas, seguidas de instilações mensais por 11 meses na mesma dose.

Incompatibilidades

Farmorubicina* CS não deve ser misturada com outros medicamentos. O contato com qualquer outra solução de pH alcalino deve ser evitado, pois isso resultará em hidrólise (destruição) da Farmorubicina* CS.

Farmorubicina* CS não deve ser misturada com heparina devido à incompatibilidade química que pode resultar em precipitação quando os fármacos estão em determinada proporção.

Farmorubicina* CS pode ser utilizada em associação com outros agentes antitumorais, mas não se recomenda que seja misturada com outros fármacos na mesma seringa (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Medidas de proteção

As seguintes recomendações de proteção devem ser seguidas devido à natureza tóxica dessa substância:

- o pessoal deve ser treinado quanto às boas práticas para manipulação;
- as profissionais grávidas não devem trabalhar com esse medicamento;
- o pessoal que manipula Farmorubicina* CS deve utilizar vestuário de proteção: óculos, avental, luvas e máscaras descartáveis;
- todos os itens utilizados para reconstituição, administração ou limpeza, incluindo as luvas, devem ser colocados em sacos de lixo descartáveis, de alto risco, para incineração em temperatura elevada.
- derramamento ou vazamento deve ser tratado com solução de hipoclorito de sódio diluída (solução a 1%), de preferência por imersão e depois com água.
- todos os materiais de limpeza devem ser descartados conforme indicado anteriormente.
- o contato acidental com a pele deve ser tratado imediatamente com lavagem abundante com água e sabão, ou solução de bicarbonato de sódio, mas não se deve esfregar a pele com escovas. Nestes casos, devem-se procurar cuidados médicos;
- em caso de contato com o(s) olho(s), segure e mantenha levantada a pálpebra do(s) olho(s) afetado(s) e lave com jato de água em quantidade abundante por, pelo menos, 15 minutos. Procure, então, avaliação médica;
- sempre lave as mãos após a remoção das luvas.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.



7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Como Farmorubicina* CS é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha seu caso. Caso você falte a uma sessão programada de quimioterapia com esse medicamento, procure o seu médico para redefinição da programação de tratamento. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Estão listadas a seguir reações adversas sérias relatadas durante os estudos clínicos com Farmorubicina* CS:

Infecções e infestações: infecções.

Neoplasia benigna e maligna: leucemia linfocítica e mielogênica agudas.

Sanguíneo e linfático: anemia (diminuição da quantidade de células vermelhas do sangue: hemácias), trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas), neutropenia febril (neutropenia acompanhada de febre), neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: neutrófilos), leucopenia (redução de células de defesa no sangue).

Metabólico e nutricional: anorexia (perda de apetite).

Oculares: conjuntivite/queratite (inflamação ou infecção da membrana que cobre o olho ou da córnea – membrana transparente da frente do olho).

Cardíacos: falência cardíaca congestiva, taquicardia ventricular (aceleração dos batimentos cardíacos), bloqueio AV, bloqueio de ramo (alteração no coração que pode causar mudança no ritmo dos batimentos cardíacos), bradicardia (diminuição dos batimentos cardíacos).

Vasculares: ondas de calor, tromboembolismo (eliminação de coágulos a partir dos vasos sanguíneos para os pulmões).

Gastrintestinais: náusea/vômito, mucosite, estomatite, diarreia,

Pele e tecido subcutâneo: alopecia (perda de cabelo), toxicidade local, rash (alergia da pele)/coceira, alterações na pele.

Sistema reprodutivo e mamário: amenorreia (ausência de menstruação).

Geral e condições no local da administração: mal estar/astenia (cansaço), febre.

Laboratoriais: reduções assintomáticas na fração da ejeção ventricular, alteração no nível da transaminase (TGO e TGP).

Estão listadas a seguir reações adversas relatadas durante o período comercialização de Farmorubicina* CS:

Infecções e infestações: sepse (infecção geral grave do organismo), pneumonia (doença inflamatória no pulmão).

Sistema Imunológico: anafilaxia (reação alérgica grave).

Metabólico e nutricional: desidratação (perda excessiva de água e sais minerais do organismo), hiperuricemias (aumento do ácido úrico no sangue).

Vasculares: choque (queda grave da pressão arterial), hemorragia (perda excessiva de sangue), embolismo arterial, tromboflebite, flebite (inflamação da veia).

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: embolia pulmonar (entupimento de uma veia do pulmão por um coágulo).

Gastrintestinais: erosões, ulcerações, sensação de dor ou queimação, hemorragia (perda excessiva de sangue), hiperpigmentação (coloração mais forte) da mucosa oral.

Pele e tecido subcutâneo: eritema (vermelhidão), rubor (vermelhidão da pele), hiperpigmentação da pele e unhas, fotossensibilidade (sensibilidade exagerada da pele à luz), hipersensibilidade da pele irradiada (*radiation-recall reaction*), urticária (alergia da pele).

Renais e urinários: coloração avermelhada na urina por 1 a 2 dias após a administração.

Geral e condições no local da administração: febre, calafrios.

Injúria envenenamento e complicações dos procedimentos: cistite química (após administração intravesical).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Superdose aguda com Farmorubicina* CS resultará em mielossupressão (diminuição da função da medula óssea) grave (principalmente leucopenia – redução de células de defesa no sangue e trombocitopenia – diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas), efeitos tóxicos gastrintestinais (principalmente mucosite – úlceras na mucosa dos órgãos do aparelho digestivo) e complicações cardíacas agudas.



Pode-se esperar que doses únicas muito altas de Farmorubicina* CS causem degeneração miocárdica (lesão das células do coração) aguda dentro de 24 horas e mielossupressão grave dentro de 10 a 14 dias. O tratamento deve ter como objetivo a proteção do paciente durante este período e deve utilizar medidas como transfusões sanguíneas e isolamento reverso. Insuficiência cardíaca (incapacidade do coração bombear a quantidade adequada de sangue) tardia tem sido observada com antraciclinas até 6 meses após a superdose.

Os pacientes devem ser observados atentamente e, caso surjam sinais de insuficiência cardíaca, devem ser tratados com os esquemas convencionais.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0151

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Registrado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fabricado e Embalado por:

Pfizer (Perth) Pty Ltd

Bentley – Austrália

Importado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-000 - Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

* Marca depositada

FCSSOI_04





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/07/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	31/07/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?• CONTRAINDICAÇÕES• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO• DIZERES LEGAIS	VP / VPS	2 MG/ML SOL INJ CT FA PLAS TRANS X 5 ML 2 MG/ML SOL INJ CT FA PLAS TRANS X 25 ML 2 MG/ML SOL INJ CT FA PLAS TRANS X 100 ML
04/04/2014	0256846142	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2014	0256846142	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• RESULTADOS DE EFICÁCIA• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• DIZERES LEGAIS	VP / VPS	2 MG/ML SOL INJ CT FA PLAS TRANS X 5 ML 2 MG/ML SOL INJ CT FA PLAS TRANS X 25 ML 2 MG/ML SOL INJ CT FA PLAS TRANS X 100 ML
06/02/2014	0100054143	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2014	0100054143	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?• RESULTADOS DE EFICÁCIA• POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP / VPS	2 MG/ML SOL INJ CT FA PLAS TRANS X 5 ML 2 MG/ML SOL INJ CT FA PLAS TRANS X 25 ML 2 MG/ML SOL INJ CT FA PLAS TRANS X 100 ML

Farmorubicina* RD

Laboratórios Pfizer Ltda.

Pó liofilizado

10 mg e 50 mg



**FARMORUBICINA* RD
cloridrato de epirrubicina**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Nome comercial: Farmorubicina* RD

Nome genérico: cloridrato de epirrubicina

APRESENTAÇÕES

Farmorubicina* RD pó liofilizado para uso injetável de 10 mg ou 50 mg em embalagens contendo 1 frasco ampola.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL POR VIA INTRAVENOSA OU INTRAVESICAL (vide item 6. Como devo usar este medicamento? ou 8. Posologia e Modo de Usar)

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Farmorubicina* RD (Rápida Dissolução) 10 mg ou 50 mg contém o equivalente a 10 mg ou 50 mg de cloridrato de epirrubicina, respectivamente.

Excipientes: lactose monoidratada e metilparabeno.



II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Farmorubicina* RD (cloridrato de epirrubicina) é indicado para o tratamento de vários tipos de câncer (neoplasia): câncer de mama, linfomas (cânceres que se originam nos linfonodos (gânglios)), sarcomas de partes moles (câncer dos músculos, cartilagens, gordura, nervos e vasos sanguíneos), câncer gástrico (do estômago), câncer hepático (do fígado), câncer do pâncreas, câncer do retosigmoide (intestino), carcinoma da região cérvicofacial (cabeça e pescoço), câncer de pulmão, câncer de ovário e leucemias (câncer da medula óssea). Farmorubicina* RD por instilação intravesical (dentro da bexiga) é indicada no tratamento dos carcinomas superficiais da bexiga (não invasivos) e na profilaxia (prevenção) das recidivas (retorno do câncer) após ressecção transuretral (cirurgia de bexiga realizada pela uretra).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Farmorubicina* RD é um agente citotóxico (que causa destruição celular) antraciclínico (da família das antraciclinas, um tipo de classe de medicamentos). Embora se saiba que as antraciclinas podem interferir em várias funções bioquímicas e biológicas das células, o mecanismo preciso das propriedades citotóxicas e/ou antiproliferativas (que inibem a proliferação celular) da Farmorubicina* RD ainda não foi completamente elucidado.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Farmorubicina* RD é contraindicada a pacientes que apresentam hipersensibilidade (alergia) à epirrubicina ou a qualquer outro componente da fórmula, outras antraciclinas ou antracenedionas.

Farmorubicina* RD também é contraindicada nas seguintes situações: 1) Uso intravenoso (dentro da veia): mielossupressão (mau funcionamento da medula óssea) persistente, insuficiência hepática (do fígado) grave, miocardiopatia (doença do músculo do coração), arritmias (alteração no ritmo dos batimentos cardíacos) graves, infarto do miocárdio (infarto do coração) recente, tratamentos prévios com doses cumulativas máximas de Farmorubicina* RD e/ou outras antraciclinas e antracenedionas (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?). 2) Uso intravesical (dentro da bexiga urinária): infecções no trato urinário (uretra, bexiga, ureter e rins), inflamação da bexiga, hematúria (sangue na urina).

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Farmorubicina* RD deve ser administrada apenas sob supervisão de médicos especialistas com experiência em terapia citotóxica.

Os pacientes devem recuperar-se das toxicidades agudas de tratamentos anteriores, como estomatite (inflamação da mucosa da boca), neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa do sangue: neutrófilos), trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas) e infecções generalizadas antes de iniciar o tratamento com Farmorubicina* RD.

Embora o tratamento com altas doses de Farmorubicina* RD (por exemplo, $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ a cada 3 a 4 semanas) cause efeitos adversos semelhantes àqueles vistos com doses padrão ($< 90 \text{ mg/m}^2$ a cada 3 a 4 semanas), a gravidade da neutropenia e da estomatite/mucosite (inflamação da mucosa dos órgãos do aparelho digestivo) pode ser maior. O tratamento com altas doses de Farmorubicina* RD requer atenção especial para possíveis complicações clínicas devido a mielossupressão (mau funcionamento da medula óssea) acentuada.

Função Cardíaca

A cardiotoxicidade (toxicidade ao coração) durante o tratamento com antraciclinas pode ser evidenciada através de eventos precoces (agudos) e tardios.

Eventos precoces: cardiotoxicidade precoce da Farmorubicina* RD consiste principalmente em taquicardia sinusal (aceleração dos batimentos cardíacos) e/ou anormalidades no eletrocardiograma (ECG) como alterações não específicas na onda ST-T. Também foram relatadas taquiarritmias (tipo de arritmia), incluindo contração prematura ventricular (da câmara do coração), taquicardia ventricular e bradicardia (diminuição dos batimentos cardíacos), assim como bloqueio atrioventricular (região do coração responsável pela condução dos batimentos cardíacos) e *bundle-branch*. Esses efeitos geralmente não predizem o desenvolvimento de cardiotoxicidade tardia; raramente tem importância clínica e, em geral, não são considerados para descontinuação do tratamento com a Farmorubicina* RD.

Eventos tardios: cardiotoxicidade (toxicidade do coração) tardia, geralmente surge no final do tratamento com Farmorubicina* RD ou 2 a 3 meses após o término do tratamento, porém, eventos tardios (muitos meses ou anos após o término do tratamento) também foram relatados. Cardiompatia (alteração no músculo do coração) tardia manifesta-se pela redução da fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) e/ou sinais e sintomas de falência cardíaca congestiva (ICC) (incapacidade do coração de bombear a quantidade adequada de sangue) como



dispneia (falta de ar), edema pulmonar (acúmulo de líquidos nos pulmões), edema (inchaço), cardiomegalia (aumento do coração) e hepatomegalia (aumento do fígado), oligúria (diminuição da produção de urina), ascite (acúmulo de líquido dentro do abdome), efusão pleural (líquido nas pleuras), e ritmo de galope (tipo de arritmia). ICC com risco à vida é a forma mais grave de cardiomielite induzida por antraciclinas e representa a toxicidade dose limitante cumulativa do fármaco.

O risco de desenvolvimento de falência cardíaca congestiva aumenta rapidamente com dose cumulativa total acima de 900 mg/m² de Farmorubicina* RD. Esta dose só deve ser excedida com extrema cautela.

A função cardíaca deve ser avaliada antes do tratamento e deve ser monitorada durante a terapia para minimizar o risco de ocorrência de insuficiência cardíaca. O risco pode ser diminuído através do monitoramento regular da LVEF durante o tratamento, com a interrupção imediata de epirubicina no primeiro sinal de insuficiência. O método quantitativo apropriado para a avaliação repetida da função cardíaca (avaliação da LVEF) inclui angiografia com radionucleotídeo (MUGA) ou ecocardiograma (ECO). A avaliação cardiológica com ECG, uma varredura MUGA ou um ECO é recomendável, principalmente em pacientes com fatores de risco para cardiotoxicidade aumentado. Determinações repetidas por MUGA ou ECO de LVEF deve ser realizado, particularmente com mais altas, doses cumulativas de antraciclinas. A técnica utilizada para a avaliação deve ser consistente ao longo do acompanhamento.

Dado o risco de cardiomielite, uma dose cumulativa de 900 mg/m² de Farmorubicina* RD deve ser excedida apenas com extrema cautela.

Os fatores de risco para cardiotoxicidade incluem doença cardiovascular (do coração e dos vasos sanguíneos) ativa ou latente, radioterapia prévia ou concomitante da área mediastinal/pericárdica (no centro do tórax e ao redor do coração), terapia prévia com outras antraciclinas ou antracenedionas, e uso concomitante com outras drogas que podem diminuir a contratibilidade cardíaca ou drogas cardiotóxicas (por ex.: trastuzumabe). As antraciclinas, incluindo Farmorubicina* RD, não devem ser administradas em combinação com outros agentes cardiotóxicos sem monitoramento cuidadoso da função cardíaca (vide "Interações Medicamentosas"). Pacientes recebendo antraciclinas após interromperem o tratamento com outros agentes cardiotóxicos, especialmente aqueles com longa meia-vida, como o trastuzumabe, podem também aumentar o risco de desenvolvimento de cardiotoxicidade. A meia-vida relatada do trastuzumabe é de aproximadamente 28 - 38 dias e pode persistir na circulação por até 27 semanas. Por isso, quando possível, os médicos devem evitar a terapia baseada em antraciclinas por até 27 semanas após interromperem o tratamento com trastuzumabe. Em caso de utilização de antraciclinas antes deste período, recomenda-se um cuidadoso monitoramento da função cardíaca.

O monitoramento da função cardíaca deve ser particularmente rigoroso em pacientes recebendo altas doses cumulativas e aqueles com fatores de risco. No entanto, a cardiotoxicidade com epirubicina pode ocorrer em doses cumulativas mais baixas se fatores de risco cardíacos estão presentes ou não.

É provável que a toxicidade da Farmorubicina* RD e outras antraciclinas ou antracenedionas é aditiva.

Toxicidade Hematológica (do sangue)

A exemplo do que ocorre com outros agentes citotóxicos, a Farmorubicina* RD pode produzir mielossupressão. O perfil hematológico (exame completo do sangue) deve ser avaliado antes e durante cada ciclo da terapia com Farmorubicina* RD, incluindo contagem diferencial dos glóbulos brancos. Leucopenia (redução de células de defesa no sangue) reversível, dependente da dose e/ou granulocitopenia (neutropenia) são as manifestações predominantes, constituindo a toxicidade aguda limitante da dose mais comum. A leucopenia e a neutropenia são, geralmente, mais graves com esquemas de altas doses, alcançando um nadir (ponto mais baixo), na maioria dos casos, entre o 10º e 14º dia após a administração do medicamento. Esses efeitos são, usualmente, transitórios, com a normalização da contagem de glóbulos brancos/neutrófilos, na maioria dos casos, até o 21º dia. Trombocitopenia e anemia também podem ocorrer. As consequências clínicas mais graves da mielossupressão incluem febre, infecção, sepse/septicemia (infecção generalizada), choque séptico (sepse grave), hemorragia (sangramento), hipóxia tecidual (diminuição de oxigênio aos tecidos) ou morte.

Leucemia secundária

Leucemia secundária (causada pelo medicamento), com ou sem fase pré-leucêmica, foi relatada em pacientes tratados com antraciclinas, incluindo a Farmorubicina* RD. A leucemia secundária é mais comum quando utilizados em combinação com outros agentes antineoplásicos, em caso de pacientes tratados previamente com citotóxicos ou quando utilizadas doses maiores de antraciclinas. Essas leucemias possuem um período de latência (período sem manifestação clínica) de 1 a 3 anos.

Gastrintestinal

A Farmorubicina* RD é emetogênica (causa náuseas e vômitos). A mucosite/estomatite geralmente aparece no início do tratamento com o fármaco e, se grave, pode progredir em poucos dias para úlceras de mucosa (camada que recobre internamente o sistema digestivo, como boca e esôfago). A maioria dos pacientes se recupera desse evento adverso até a terceira semana de terapia.



Função Hepática

A principal via de eliminação da Farmorubicina* RD é o sistema hepatobiliar (relacionado a bile). Os níveis de bilirrubina sérica total (níveis de bilirrubina no sangue) e de aspartato transaminase (TGO) devem ser avaliados antes e durante o tratamento com Farmorubicina* RD. Pacientes com bilirrubina ou TGO elevado podem apresentar *clearance* (excreção) mais lento do fármaco, com um aumento da toxicidade geral. Doses mais baixas são recomendadas nesses pacientes (vide item 6. Como devo usar este medicamento?). Pacientes com insuficiência hepática grave (prejuízo grave da função do fígado) não devem receber Farmorubicina* RD (vide item 3. Quando não devo usar este medicamento?).

Função Renal (dos rins)

A creatinina sérica (no sangue) deve ser avaliada antes e durante a terapia. O ajuste da dose é necessário em pacientes com creatinina sérica > 5 mg/dL (vide item 6. Como devo usar este medicamento?).

Efeitos no Local de Infusão

Fleboesclerose (lesão da veia usada para administração do medicamento) pode resultar da infusão do fármaco em vaso de pequeno calibre ou de infusões repetidas na mesma veia. Para minimizar o risco de flebite/tromboflebite (inflamação da veia, com ou sem o aparecimento de um coágulo dentro dela) no local de infusão recomenda-se seguir os procedimentos descritos no item 6. Como devo usar este medicamento?

Extravasamento

O extravasamento de Farmorubicina* RD durante a administração IV pode produzir dor local, lesões teciduais graves (vesicação – formação de bolhas na pele, celulite – inflamação grave da pele e do tecido abaixo da pele) e necrose (morte dos tecidos). Caso ocorram sinais ou sintomas de extravasamento durante a administração intravenosa de Farmorubicina* RD, a infusão do fármaco deve ser imediatamente interrompida.

Outros

Assim como ocorre com outros agentes citotóxicos, tromboflebite e fenômenos tromboembólicos (formação de um coágulo dentro do vaso sanguíneo), incluindo embolia pulmonar (entupimento de um vaso sanguíneo no pulmão por um coágulo), fatal em alguns casos, foram coincidentemente relatados com o uso de Farmorubicina* RD.

Síndrome da Lise Tumoral (sintomas provocados pela destruição das células do câncer)

Farmorubicina* RD pode induzir à hiperuricemia (aumento do ácido úrico no sangue) devido ao extenso catabolismo das purinas que acompanha a rápida destruição de células neoplásicas induzida pelo fármaco (síndrome da lise tumoral). Níveis séricos de ácido úrico, potássio, fosfato de cálcio e creatinina devem ser avaliados após o tratamento inicial de forma que este fenômeno possa ser reconhecido e controlado adequadamente. Hidratação, alcalinização urinária (diminuição da acidez da urina) e profilaxia com allopurinol para prevenir a hiperuricemia podem minimizar as complicações potenciais da síndrome de lise tumoral.

Efeitos Imunossupressores/Aumento da Suscetibilidade a Infecções

A administração de vacinas “vivas” ou vacinas “vivas-attenuadas” em pacientes imunocomprometidos (com diminuição da função do sistema de defesa do organismo) por agentes quimioterápicos (que combatem cânceres) incluindo Farmorubicina* RD, podem resultar em infecções graves ou fatais. A utilização de vacinas “vivas” deve ser evitada em pacientes recebendo Farmorubicina* RD. Vacinas “mortas” ou “inativadas” podem ser administradas, contudo, a resposta a estas vacinas pode ser diminuída.

Advertências e Precauções Adicionais para Outras Vias de Administração

Via Intravesical

A administração de Farmorubicina* RD pode produzir sintomas de cistite química (tais como, disúria - dificuldade e dor para urinar, poliúria - aumento da quantidade de urina, noctúria - aumento da frequência urinária à noite, estrangúria – constrição da uretra causando eliminação lenta e dolorosa da urina, hematúria – sangue na urina, desconforto vesical – na bexiga, necrose da parede vesical) e constrição da bexiga. É necessária atenção especial para problemas de cateterização (por ex., obstrução uretral devida a tumores intravesicais de grande volume).

Fertilidade, gravidez e lactação

Prejuízo da Fertilidade

A Farmorubicina* RD pode induzir dano cromossômico em espermatozoides humanos. Homens submetidos a tratamento com Farmorubicina* RD devem utilizar métodos contraceptivos (para evitar gravidez) efetivos.

A Farmorubicina* RD pode causar amenorreia (ausência de menstruação) ou menopausa prematura em mulheres prémenopáusicas (antes da idade característica para o aparecimento da menopausa).



Uso durante a Gravidez

Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante o tratamento e devem utilizar métodos contraceptivos eficazes.

Dados experimentais em animais sugerem que a Farmorubicina* RD pode causar dano fetal quando administrada a mulheres grávidas. Caso a Farmorubicina* RD seja utilizada durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver utilizando esse fármaco, ela deve ser comunicada quanto aos danos potenciais para o feto.

Não há estudos em mulheres grávidas, portanto a Farmorubicina* RD deve ser utilizada durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto.

Uso durante a Lactação

Não se sabe se a Farmorubicina* RD é excretada no leite humano. Uma vez que muitos fármacos, incluindo outras antraciclinas, são excretados no leite humano e devido à possibilidade de reações adversas sérias em lactentes pela Farmorubicina* RD, as mães devem interromper o aleitamento antes de receber esse medicamento.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

O efeito da Farmorubicina* RD na habilidade de dirigir e operar máquinas ainda não foi sistematicamente avaliado.

Interações Medicamentosas

Farmorubicina* RD é utilizada, principalmente, em combinação com outros fármacos citotóxicos. Toxicidade aditiva pode ocorrer especialmente em relação a efeitos medulares/hematológicos e gastrintestinais (no estômago e no intestino) (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?). O uso de Farmorubicina* RD em combinação quimioterápica com outros fármacos potencialmente cardiotóxicos, assim como o uso concomitante de outros compostos cardioativos (por ex., bloqueadores do canal de cálcio, como a nifedipina e o verapamil), requer o monitoramento da função cardíaca durante o tratamento.

A Farmorubicina* RD é amplamente metabolizada pelo fígado. Qualquer medicamento concomitante que possa afetar a função hepática também pode afetar o metabolismo ou a farmacocinética da Farmorubicina* RD e, como resultado, a eficácia e/ou a toxicidade (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

A cimetidina aumentou a área sob a curva (AUC: quantidade do medicamento efetivamente disponível para atuação de acordo com o tempo de utilização) da Farmorubicina* RD em 50% e seu uso deve ser interrompido durante o tratamento com Farmorubicina* RD.

Quando administrado antes da Farmorubicina* RD, o paclitaxel pode causar aumento das concentrações plasmáticas (no sangue) da Farmorubicina* RD inalterada e de seus metabólitos (derivados), sendo que seus metabólitos não são tóxicos nem ativos. A administração concomitante do paclitaxel ou do docetaxel não alterou a farmacocinética da Farmorubicina* RD quando esta foi administrada antes do taxano.

Sempre avise ao seu médico todas as medicações que você toma quando ele for prescrever uma medicação nova. O médico precisa avaliar se as medicações reagem entre si alterando a sua ação, ou da outra; isso se chama interação medicamentosa.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Farmorubicina* RD deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. A solução reconstituída é quimicamente estável por 24 horas à temperatura ambiente ou por 48 horas se armazenada sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Descartar devidamente qualquer solução não utilizada após a 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Características do produto: bolo ou massa de liofilizado poroso vermelho. Após reconstituição: solução transparente e límpida.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?



Este produto é de uso restrito a hospitais ou ambulatórios especializados, com emprego específico em várias neoplasias, e deve ser manipulado apenas por pessoal treinado. As informações ao paciente serão fornecidas pelo médico assistente, conforme necessário.

A Farmorubicina* RD é um fármaco citotóxico normalmente administrado por via intravenosa. No entanto, a administração intravesical (dentro da bexiga urinária) mostrou-se benéfica no tratamento de câncer superficial de bexiga, bem como na profilaxia de recidiva (retorno) de tumor após ressecção transuretral (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Farmorubicina* RD não é ativa quando administrada por via oral e não deve ser injetada por via intramuscular ou intratecal.

Administração intravenosa (IV)

Normalmente, a dose é calculada com base na área de superfície corpórea (mg/m^2). A dose total de Farmorubicina* RD por ciclo a ser administrada pode variar de acordo com o uso, dentro de um esquema de tratamento específico (por exemplo, administrada como agente único ou em combinação com outros fármacos citotóxicos) e de acordo com a indicação terapêutica (por exemplo, no tratamento de câncer de pulmão, a Farmorubicina* RD também é utilizada em doses mais altas que as convencionais).

Farmorubicina* RD deve ser administrado através de catéter de infusão intravenosa correndo livremente (solução fisiológica 0,9% ou solução de glicose 5%). Para minimizar o risco de trombose ou extravasamento perivenoso, os períodos de infusão usuais variam entre 3 e 20 minutos dependendo da dose e volume da solução de infusão. Não se recomenda uma injeção direta devido ao risco de extravasamento, o qual pode ocorrer mesmo na presença de retorno adequado de sangue mediante aspiração com a agulha (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Regime de Dose Inicial Padrão

Como agente único a dose inicial padrão recomendada de Farmorubicina* RD, em adultos, por ciclo é 60 a 120 mg/m^2 da área de superfície corpórea. A dose inicial padrão recomendada de Farmorubicina* RD quando usada como componente da terapia adjuvante em pacientes com câncer de mama linfonodo positivo (com comprometimento dos gânglios da axila) é 100 a 120 mg/m^2 . A dose total inicial padrão por ciclo deve ser administrada como dose única ou dividida em 2 a 3 dias sucessivos. Após recuperação das toxicidades induzidas pelo medicamento (particularmente depressão da medula óssea e estomatite), os ciclos podem ser repetidos a cada 3 a 4 semanas. Caso a Farmorubicina* RD seja utilizada em combinação com outros medicamentos citotóxicos com toxicidade potencialmente somatória, a dose recomendada por ciclo deve ser reduzida.

Regime de Altas Doses Iniciais

Elevadas doses de Farmorubicina* RD podem ser utilizadas no tratamento do câncer de mama e de pulmão. Como agente único a dose recomendada por ciclo em adultos é de até 135 mg/m^2 e deve ser administrada no primeiro dia ou em doses divididas nos dias 1, 2, 3, a cada 3 a 4 semanas. Na terapia combinada, a dose máxima recomendada de início é de até 120 mg/m^2 e deve ser administrada no primeiro dia, a cada 3 ou 4 semanas.

Modificação da Dose

Disfunção Renal: embora nenhuma recomendação específica de dosagem possa ser feita com base nos limitados dados disponíveis de pacientes com insuficiência renal (diminuição da função renal), doses iniciais mais baixas devem ser consideradas em pacientes com insuficiência renal grave (creatinina sérica > 5 mg/dL).

Disfunção Hepática: como a principal via de eliminação da Farmorubicina* RD é o sistema hepatobiliar, a dose deve ser reduzida em pacientes com função hepática comprometida para evitar aumento da toxicidade geral. Normalmente, as diretrizes utilizadas para redução da dose na função hepática comprometida, são baseadas nos níveis de bilirrubina sérica e da TGO conforme segue:

Bilirrubina entre 1,2 a 3 mg/dL ou TGO 2 a 4 vezes o limite superior da normalidade:	metade da dose inicial recomendada
Bilirrubina > 3 mg/dL ou TGO > 4 vezes o limite superior da normalidade:	um quarto da dose inicial recomendada

Outras Populações Especiais: doses iniciais baixas ou longos intervalos entre os ciclos devem ser considerados para pacientes intensamente pré-tratados ou para pacientes com infiltração neoplásica da medula óssea (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?). O regime e dose inicial padrão é utilizado para pacientes idosos.

Administração intravesical (dentro da bexiga urinária)

A Farmorubicina* RD deve ser instilada usando um cateter e o instilado deve ser retido na bexiga por 1 hora. Durante a instilação, o paciente deve ser rotacionado (virado) para garantir contato mais amplo possível da



solução com a mucosa vesical. Para evitar diluição indevida pela urina, o paciente deve ser orientado a não ingerir qualquer tipo de líquido nas 12 horas antes da instilação. O paciente deve ser instruído a urinar no final da instilação. A administração intravesical não é apropriada para o tratamento de tumores invasivos que tenham invadido a camada muscular da parede da bexiga.

Desprezar o restante da solução não utilizada.

Carcinoma Superficial da Bexiga

Instilação Única: é recomendada uma instilação única de 80 a 100 mg imediatamente após a ressecção transuretral (RTU).

Ciclo de 4 a 8 Semanas Seguida por Instilação Mensal: recomendam-se instilações semanais de 50 mg (em 25-50 mL de solução salina) por 8 semanas após a ressecção transuretral (RTU), iniciando-se 2 a 7 dias após a RTU (ressecção transuretral). No caso de toxicidade local (cistite – inflamação da bexiga - química), é aconselhável redução da dose para 30 mg. Os pacientes podem receber administrações semanais de 50 mg por 4 semanas, seguidas de instilações mensais por 11 meses na mesma dose.

Reconstituição e estabilidade

Para a reconstituição do conteúdo do frasco-ampola deve ser utilizada água para injecções ou solução fisiológica (5 mL para o frasco-ampola de 10 mg e 25 mL para o frasco-ampola de 50 mg). A formulação RD (Rápida Dissolução) facilita a reconstituição. Após adicionar o diluente ao frasco-ampola, agitar até dissolução completa. O conteúdo do frasco-ampola encontra-se sob pressão negativa. Para minimizar a formação de aerosol durante a reconstituição, a agulha deve ser inserida cuidadosamente. A inalação do aerosol durante a reconstituição deve ser evitada.

A solução reconstituída é quimicamente estável por 24 horas à temperatura ambiente ou por 48 horas se armazenada sob refrigeração (entre 2 e 8°C). De qualquer maneira, recomenda-se que, de acordo com as boas práticas farmacêuticas, a solução não seja normalmente estocada por mais de 24 horas entre 2 e 8°C. Evitar a exposição do produto à luz solar ou luz direta. Descartar devidamente qualquer solução não utilizada após a reconstituição.

Incompatibilidades

Farmorubicina* RD não deve ser misturada com outros medicamentos. O contato com qualquer outra solução de pH alcalino deve ser evitado, pois isso resultará em hidrólise (destruição) de Farmorubicina* RD.

Farmorubicina* RD não deve ser misturada com heparina devido à incompatibilidade química que pode resultar em precipitação quando os fármacos estão em determinada proporção. Farmorubicina* RD pode ser utilizada em associação com outros agentes antitumorais, mas não se recomenda que seja misturada com outros fármacos na mesma seringa (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Medidas de proteção

As seguintes recomendações de proteção devem ser seguidas devido à natureza tóxica dessa substância:

- o pessoal deve ser treinado quanto às boas práticas para reconstituição e manipulação;
- as profissionais grávidas não devem trabalhar com esse medicamento;
- o pessoal que manipula Farmorubicina* RD deve utilizar vestuário de proteção: óculos, avental, luvas e máscaras descartáveis;
- uma área designada deve ser definida para reconstituição (preferivelmente sob sistema de fluxo laminar). A superfície de trabalho deve ser protegida por papel absorvente descartável, com base de plástico;
- todos os itens utilizados para reconstituição, administração ou limpeza, incluindo as luvas, devem ser colocados em sacos de lixo descartáveis, de alto risco, para incineração em temperatura elevada.
- derramamento ou vazamento deve ser tratado com solução de hipoclorito de sódio diluída (solução a 1%), de preferência por imersão, e depois com água.
- todos os materiais de limpeza devem ser descartados conforme indicado anteriormente.
- o contato acidental com a pele deve ser tratado imediatamente com lavagem abundante com água e sabão, ou solução de bicarbonato de sódio, mas não se deve esfregar a pele com escovas. Nestes casos, devem-se procurar cuidados médicos.
- em caso de contato com o(s) olho(s), segure e mantenha levantada a pálpebra do(s) olho(s) afetado(s) e lave com jato de água em quantidade abundante por, pelo menos, 15 minutos. Procure, então, avaliação médica.
- sempre lave as mãos após a remoção das luvas.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Como Farmorubicina* RD é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha seu caso. Caso você falte a uma sessão programada de quimioterapia com



esse medicamento, procure o seu médico para redefinição da programação de tratamento. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Estão listadas a seguir reações adversas sérias relatadas durante os estudos clínicos com Farmorubicina* RD:

Infecções e infestações: infecções.

Neoplasia benigna e maligna: leucemia linfocítica e mielogênica agudas.

Sanguíneo e linfático: anemia (diminuição da quantidade de células vermelhas do sangue: hemácias), trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas), neutropenia febril (neutropenia acompanhada de febre), neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: neutrófilos), leucopenia (redução de células de defesa no sangue).

Metabólico e nutricional: anorexia (perda de apetite).

Oculares: conjuntivite/queratite (inflamação ou infecção da membrana que cobre o olho ou da córnea - membrana transparente da frente do olho).

Cardíacos: falência cardíaca congestiva, taquicardia ventricular (aceleração dos batimentos cardíacos), bloqueio AV, bloqueio de ramo (alteração no coração que pode causar mudança no ritmo dos batimentos cardíacos), bradicardia (diminuição dos batimentos cardíacos).

Vasculares: ondas de calor, tromboembolismo (eliminação de coágulos a partir dos vasos sanguíneos para os pulmões).

Gastrintestinais: náusea/vômito, mucosite/estomatite, diarreia.

Pele e tecido subcutâneo: alopecia (perda de cabelo), toxicidade local, *rash* (alergia da pele)/coceira, alterações na pele.

Reprodutivo e mamários: amenorreia (ausência de menstruação).

Geral e condições no local da administração: mal estar/astenia (cansaço), febre

Laboratoriais: reduções assintomáticas na fração da ejeção ventricular, alteração no nível da transaminase (TGO e TGP).

Estão listadas a seguir reações adversas relatadas durante o período comercialização de Farmorubicina* RD:

Infecções e infestações: sepse (infecção geral grave do organismo), pneumonia (doença inflamatória no pulmão).

Sistema Imunológico: anafilaxia (reação alérgica grave).

Metabólico e nutricional: desidratação (perda excessiva de água e sais minerais do organismo), hiperuricemias (aumento do ácido úrico no sangue).

Vasculares: choque (queda grave da pressão arterial), hemorragia (perda excessiva de sangue), embolismo arterial, tromboflebite, flebite (inflamação da veia).

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: embolia pulmonar (entupimento de uma veia do pulmão por um coágulo).

Gastrintestinais: erosões, ulcerações, sensação de dor ou queimação, hemorragia (perda excessiva de sangue), hiperpigmentação (coloração mais forte) da mucosa oral.

Pele e tecido subcutâneo: eritema (vermelhidão), rubor (vermelhidão da pele), hiperpigmentação da pele e unhas, fotossensibilidade (sensibilidade exagerada da pele à luz), hipersensibilidade da pele irradiada (*radiation-recall reaction*), urticária (alergia da pele).

Renais e urinários: coloração avermelhada na urina por 1 a 2 dias após a administração.

Geral e condições no local da administração: febre, calafrios.

Injúria envenenamento e complicações dos procedimentos: cistite química (após administração intravesical).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Superdose aguda com Farmorubicina* RD resultará em mielossupressão (diminuição da função da medula óssea) grave (principalmente leucopenia – redução de células de defesa no sangue e trombocitopenia - diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas), efeitos tóxicos gastrintestinais (principalmente mucosite: úlceras na mucosa dos órgãos do aparelho digestivo) e complicações cardíacas agudas.

Pode-se esperar que doses únicas muito altas de Farmorubicina* RD causem degeneração miocárdica (lesão das células do coração) aguda dentro de 24 horas e mielossupressão grave dentro de 10 a 14 dias. O tratamento deve ter como objetivo a proteção do paciente durante este período e deve utilizar medidas como transfusões sanguíneas e isolamento reverso. Insuficiência cardíaca (incapacidade de o coração bombear a quantidade adequada de sangue) tardia tem sido observada com antraciclinas até 6 meses após a superdose.

Os pacientes devem ser observados atentamente e, caso surjam sinais de insuficiência cardíaca, devem ser tratados com os esquemas convencionais.



Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS

MS-1.0216.0151

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Fabricado e embalado por:

Actavis Italy S.p.A.

Nerviano, Milão – Itália

Registrado e importado por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

* Marca depositada

FRDPOI_03





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/04/2014	0256846142	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2014	0256846142	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• RESULTADOS DE EFICÁCIA• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• DIZERES LEGAIS	VP / VPS	10 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 50 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
06/02/2014	0100054143	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2014	0100054143	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?• RESULTADOS DE EFICÁCIA• POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP / VPS	10 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 50 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC