

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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Farmorubicina* CS (cloridrato de epirrubicina) apresenta resposta terapêutica significativa em várias neoplasias, entre elas: carcinoma da mama, linfomas malignos, sarcomas de partes moles, carcinoma gástrico, carcinoma hepático, câncer do pâncreas, carcinoma do reto-sísmoide, carcinoma da região cérvico-facial, carcinoma pulmonar, carcinoma ovariano e leucemias. Farmorubicina* CS por instilação intravesical é indicada no tratamento dos carcinomas superficiais da bexiga (de células transicionais, carcinoma *in situ*) e na profilaxia das recidivas após ressecção transuretral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

TERAPIA ADJUVANTE DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA INICIAL: dois estudos randomizados, multicêntricos e abertos avaliaram o uso da epirrubicina na dose de 100 a 120 mg/m² em combinação com a ciclofosfamida e o fluoruracila no tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama com nódulos axilares positivos e nenhuma evidência de doença metastática (Estágio II ou III)^{1,3}. O estudo MA-5^{1,2} avaliou a dose de 120 mg/m² de epirrubicina por ciclo em combinação com a ciclofosfamida e com a fluoruracila (esquema denominado CEF-120). Esse estudo randomizou mulheres pré-menopáusicas e perimenopáusicas com um ou mais linfonodos positivos para o esquema de CEF-120 contendo epirrubicina ou para o esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexato e fluoruracila). O estudo GFEA-05³ avaliou o uso de 100 mg/m² de epirrubicina por ciclo em combinação com a fluoruracila e com a ciclofosfamida (FEC-100). Esse estudo randomizou mulheres pré e pós-menopáusicas para receberem o esquema FEC-100 ou um esquema de doses mais baixas denominado FEC-50. No estudo GFEA-05, as pacientes elegíveis deveriam apresentar ≥ 4 nódulos envolvidos com o tumor ou, se apenas 1 a 3 nódulos fossem positivos, deveriam apresentar receptores negativos para estrógenos e para progesterona e um tumor histológico de grau 2 ou 3. Um total de 1281 mulheres participou desses estudos. As pacientes com tumores T4 não foram elegíveis para nenhum dos estudos. A Tabela 1 mostra os esquemas de tratamento que as pacientes receberam. O *endpoint* primário dos estudos foi sobrevida livre de recidiva, ou seja, o tempo para ocorrência de uma recidiva local, regional, ou distante, ou óbito relacionado à doença. As pacientes com câncer de mama contralateral, com segunda malignidade primária ou óbito por outras causas que não fossem o câncer de mama foram censuradas no momento da última visita antes destes eventos.

Tabela 1. Esquemas Terapêuticos Utilizados nos Estudos de Fase 3 de Pacientes com Câncer de Mama Precoce^{1,3}

	<u>Grupos de Tratamento</u>	<u>Agente</u>	<u>Esquema</u>
MA-5 ¹ n=716	CEF-120 (total, 6 ciclos) ² n=356	ciclofosfamida epirrubicina fluoruracila	75 mg/m ² VO, dias 1-14, a cada 28 dias 60 mg/m ² IV, dias 1&8, a cada 28 dias 500 mg/m ² IV, dias 1&8, a cada 28 dias
	CMF (total, 6 ciclos) n=360	ciclofosfamida metotrexato fluoruracila	100 mg/m ² VO, dias 1-14, a cada 28 dias 40 mg/m ² IV, dias 1&8, a cada 28 dias 600 mg/m ² IV, dias 1&8, a cada 28 dias
GFEA-05 ³ n=565	FEC-100 (total, 6 ciclos) n=276	fluoruracila epirrubicina ciclofosfamida	500 mg/m ² IV, dia 1, a cada 21 dias 100 mg/m ² IV, dia 1, a cada 21 dias 500 mg/m ² IV, dia 1, a cada 21 dias
	FEC-50 (total, 6 ciclos) n=289 tamoxifeno 30 mg/dia x 3 anos, mulheres pós-menopáusicas, qualquer status de receptor	fluoruracila epirrubicina ciclofosfamida	500 mg/m ² IV, dia 1, a cada 21 dias 50 mg/m ² IV, dia 1, a cada 21 dias 500 mg/m ² IV, dia 1, a cada 21 dias

1 Em mulheres submetidas a lumpectomia, a radioterapia na mama deveria ser administrada após o término da quimioterapia do estudo.

2 As pacientes também receberam antibioticoterapia profilática com trimetoprima-sulfametoaxazol ou fluorquinolona durante o período da quimioterapia.

3 Todas as mulheres deveriam receber radioterapia na mama após o término da quimioterapia.

No estudo MA-5, a idade média da população do estudo era 45 anos. Aproximadamente 60% das pacientes apresentavam 1 a 3 nódulos envolvidos e aproximadamente 40% apresentavam ≥ 4 nódulos envolvidos pelo tumor^{1,2}. No estudo GFEA-05, a idade média era 51 anos e aproximadamente metade das pacientes eram pós-menopáusicas³. Cerca de 17% da população do estudo apresentavam 1 a 3 nódulos positivos e 80% das pacientes apresentavam ≥ 4 linfonodos envolvidos. As características demográficas e do tumor foram bem balanceadas



entre os braços de tratamento de cada estudo. Os *endpoints* de eficácia de Sobrevida Livre de Recidiva (SLR) e de Sobrevida Global (SG) foram analisados utilizando-se os métodos de Kaplan-Meier nas populações de pacientes com intenção de tratamento (ITT) de cada estudo. Os resultados para os *endpoints* foram inicialmente analisados após até 5 anos de acompanhamento e estes resultados são apresentados no texto a seguir e na Tabela 2. Os resultados após até 10 anos de acompanhamento são apresentados na Tabela 2. No Estudo MA-5, a terapia de combinação contendo epirubicina (CEF-120) apresentou SLR significativamente mais longa do que a terapia com CMF (as estimativas de 5 anos foram de 62% *versus* 53%, *logrank* estratificado para SLR Global $p=0,013$). A redução estimada do risco de recidiva foi de 24% em 5 anos. A SG também foi maior para o esquema CEF-120 do que para o esquema com CMF (estimativa de 5 anos de 77% *versus* 70%; *logrank* estratificado para SG $p=0,043$; *logrank* não estratificado $p=0,13$). A redução estimada do risco de morte foi de 29% em 5 anos^{1,2}. No Estudo GFEA-05, as pacientes tratadas com um regime com doses maiores de epirubicina (FEC-100) tiveram uma SLR em 5 anos (65% *vs.* 52%, *logrank* para a SLR global $p=0,007$) e uma SG (76% *vs.* 65%, *logrank* para a SG $p=0,007$) significativamente mais longa que as pacientes que utilizaram o esquema com doses mais baixas (FEC-50). A redução estimada no risco de recidiva foi de 32% em 5 anos. A redução estimada no risco de morte foi de 31% em 5 anos³. Resultados de acompanhamento de até 10 anos (acompanhamento médio = 8,8 anos e 8,3 anos, respectivamente para o estudo MA-5 e GFEA-05) são apresentados na Tabela 2^{1,3}. Embora os estudos não tenham poder estatístico para análise de subgrupos, no Estudo MA-5 foram observados resultados positivos a favor do CEF-120 vs. CMF na SLR e na SG tanto em pacientes com 1-3 nódulos como nas mulheres com ≥ 4 linfonodos acometidos^{1,2}. No Estudo GFEA-05, uma melhora na SLR e na SG foi observada tanto em mulheres prémenopáusicas como nas pós-menopáusicas tratadas com FEC-100 comparado com FEC-50³.

Tabela 2. Resultados de Eficácia dos Estudos de Fase 3 de Pacientes com Câncer de Mama Precoce*

	Estudo MA-5 ^{1,2}		Estudo GFEA-05 ³	
	CEF-120 n = 356	CMF n = 360	FEC-100 n = 276	FEC-50 n = 289
SLR em 5 anos (%)	62	53	65	52
Razão de Risco [†]	0,76		0,68	
IC 95% bi-caudal	(0,60, 0,96)		(0,52, 0,89)	
Teste <i>logrank</i> estratificado **	(p = 0,013)		(p = 0,007)	
SG em 5 anos (%)	77	70	76	65
Razão de Risco [†]	0,71		0,69	
IC 95% bi-caudal	(0,52, 0,98)		(0,51, 0,92)	
Teste <i>logrank</i> estratificado**	(p = 0,043) (p não estratificado = 0,13)		(p = 0,007)	
SLR em 10 anos (%)	51	44	49	43
Razão de Risco [†]	0,78		0,78	
IC 95% bi-caudal	(0,63, 0,95)		(0,62, 0,99)	
Teste <i>logrank</i> estratificado**	(p = 0,017) (p não estratificado = 0,023)		(p = 0,040) (p não estratificado = 0,09)	
SG em 10 anos (%)	61	57	56	50
Razão de Risco [†]	0,82		0,75	
IC 95% bi-caudal	(0,65, 1,04)		(0,58, 0,96)	
Teste <i>logrank</i> estratificado**	(p = 0,100) (p não estratificado = 0,18)		(p = 0,023) (p não estratificado = 0,039)	

* Com base nas estimativas de Kaplan-Meier

** As pacientes do estudo MA-5 foram estratificadas por status nodal (1-3, 4-10, e > 10 nódulos positivos), tipo de cirurgia inicial (lumpectomia *versus* mastectomia), e por status do receptor hormonal (ER ou PR positivo (≥ 10 fmol), ambos negativos (< 10 fmol), ou status desconhecido). As pacientes do estudo GFEA-05 foram estratificadas por status nodal (1-3, 4-10, e > 10 nódulos positivos).

† Razão de Risco: CMF: CEF-120 no MA-5, FEC-50: FEC-100 no GEA-05.

As curvas de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Recidiva e Sobrevida Global do Estudo MA-5^{1,2} são mostradas nas Figuras 1 e 2 e as do Estudo GFEA-05³ são apresentadas nas Figuras 3 e 4.



Figura 1. Sobrevida Livre de Recidiva no Estudo MA-5
epirrubicina - CTN 068103-999 - 10 anos FU -
Sobrevida Livre de Recidiva - Curvas de Kaplan-Meier por Tratamento (População ITT)

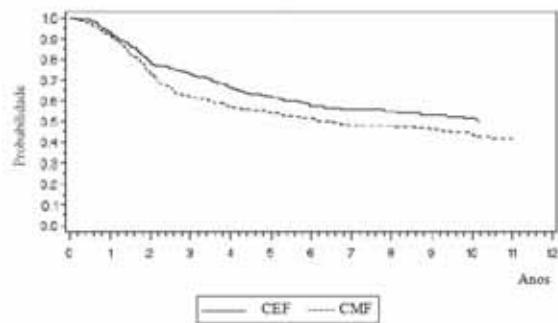


Figura 2. Sobrevida Global no Estudo MA-5
epirrubicina - CTN 068103-999 - 10 anos FU
Sobrevida Global - Curvas de Kaplan-Meier por Tratamento (População ITT)

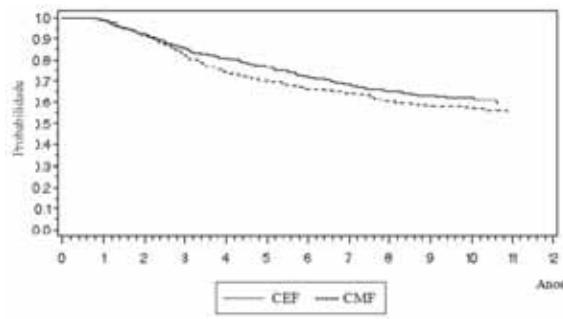


Figura 3. Sobrevida Livre de Recidiva no Estudo GFEA-05
epirrubicina - GFEA-05 - 10 anos FU
Sobrevida Livre de Recidiva - Curvas de Kaplan-Meier por Tratamento (População ITT)

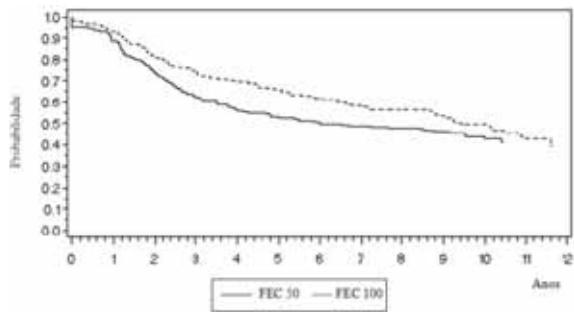
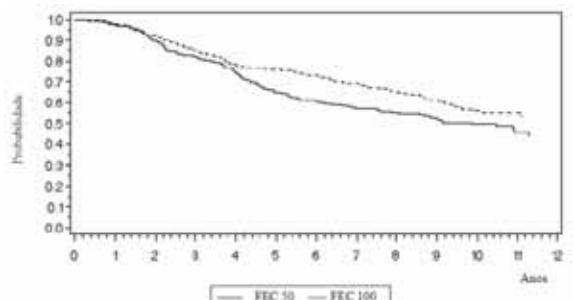


Figura 4. Sobrevida Global no Estudo GFEA-05
epirrubicina - GFEA-05 - 10 anos FU
Sobrevida Global - Curvas de Kaplan-Meier por Tratamento (População ITT)





Vide Tabela 2 para estatísticas das análises de 5 e 10 anos.

FUNÇÃO CARDÍACA: em um levantamento retrospectivo, incluindo 9144 pacientes, principalmente com tumores sólidos em estágios avançados, a probabilidade de desenvolvimento de Falência Cardíaca Congestiva (ICC) aumentou com o aumento das doses cumulativas da epirrubicina (Figura 5). O risco estimado das pacientes tratadas com epirrubicina desenvolverem ICC clinicamente evidente foi de 0,9% com uma dose cumulativa de 550 mg/m^2 , 1,6% com 700 mg/m^2 , e 3,3% com 900 mg/m^2 . No tratamento adjuvante do câncer de mama, a dose cumulativa máxima utilizada nos estudos clínicos foi de 720 mg/m^2 . O risco de desenvolvimento de ICC na ausência de outros fatores de risco cardíaco aumentou gradualmente após uma dose cumulativa de 900 mg/m^2 de epirrubicina⁵.

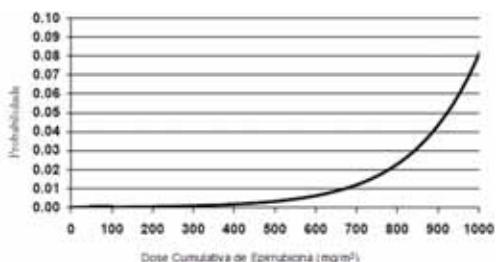
Figura 5. Risco de ICC em 9144 pacientes tratadas com epirrubicina



Em outro levantamento retrospectivo de 469 pacientes com câncer de mama metastático ou precoce tratadas com epirrubicina, o risco relatado de ICC foi comparável ao observado no estudo de maior porte com mais de 9000 pacientes⁴.

LEUCEMIA SECUNDÁRIA: uma análise de 7110 pacientes que receberam terapia adjuvante com epirrubicina nos estudos clínicos controlados como um componente de esquemas poli-quimioterápicos para câncer de mama precoce, demonstrou um risco cumulativo de leucemia mieloide aguda secundária ou síndrome mielodisplásica (LMA/SMD) de cerca de 0,27% (IC 95% aproximado, 0,14-0,40) em 3 anos, 0,46% (IC 95% aproximado, 0,28-0,65) em 5 anos e 0,55% (IC 95% aproximado, 0,33-0,78) em 8 anos. O risco de desenvolvimento de LMA/SMD aumentou com o aumento das doses cumulativas de epirrubicina conforme mostra a Figura 6.

Figura 6. Risco de LMA/SMD em 7110 Pacientes Tratadas com epirrubicina



As taxas de LMA/SMD aumentaram com a dose de epirrubicina por ciclo, e por acúmulo de dose. Por exemplo, no estudo MA-5, em pacientes que receberam doses intensivas de epirrubicina (120 mg/m^2), a incidência de LMA/SMD foi de 1,1% em 5 anos sem casos adicionais observados durante o segundo período de 5 anos (anos 6-10) do período de acompanhamento. A probabilidade cumulativa de desenvolvimento de LMA/SMD mostrou ser particularmente aumentada em pacientes que receberam mais do que a dose cumulativa máxima recomendada de epirrubicina (720 mg/m^2) ou ciclofosfamida (6.300 mg/m^2), conforme demonstrado na Tabela 3.



Tabela 3. Probabilidade cumulativa de LMA/SMD em relação às doses cumulativas de epirrubicina e ciclofosfamida

Anos a partir do Início do Tratamento	Probabilidade Cumulativa de Desenvolvimento de LMA/SMD			
	% (IC 95%)		Dose Cumulativa de ciclofosfamida $\leq 6.300 \text{ mg/m}^2$	
	Dose Cumulativa de epirrubicina $\leq 720 \text{ mg/m}^2$ n=4760	Dose Cumulativa de epirrubicina $> 720 \text{ mg/m}^2$ n=111	Dose Cumulativa de epirrubicina $\leq 720 \text{ mg/m}^2$ n=890	Dose Cumulativa de epirrubicina $> 720 \text{ mg/m}^2$ n=261
3	0,12 (0,01-0,22)	0,00 (0,00-0,00)	0,12 (0,00-0,37)	4,37 (1,69-7,05)
5	0,25 (0,08-0,42)	2,38 (0,00-6,99)	0,31 (0,00-0,75)	4,97 (2,06-7,87)
8	0,37 (0,13-0,61)	2,38 (0,00-6,99)	0,31 (0,00-0,75)	4,97 (2,06-7,87)

Referências Bibliográficas

- ¹ Colajori E, et al. IV FEC with epirubicin (E) 50 mg/m² D1,8 prolongs time to progression (TTP) with respect to IV CMF D1,8 given at equimyelosuppressive doses as front line chemotherapy of metastatic breast cancer (MBC): a randomized multinational multicentric phase III trial. Proc ASCO. Vol 14, No. 156, 1995.
- ² Levine M, et al. Randomized Trial Comparing Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Premenopausal Women With Node-Positive Breast Cancer: Update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. Journal of Clinical Oncology, Vol 23, No 22 (August), 2005: pp. 5166-5170.
- ³ Bonneterre J, et al. Long-Term Cardiac Follow-Up in Relapse-Free Patients After Six Courses of Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide, With Either 50 or 100 mg of Epirubicin, As Adjuvant Therapy for Node-Positive Breast Cancer: French Adjuvant Study Group. Journal of Clinical Oncology, Vol 22, No 15 (August), 2004: pp. 3070-3079.
- ⁴ Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowsky P. Epirubicin Cardiotoxicity: An Analysis of 469 Patients With Metastatic Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, Vol 16, No 11 (November), 1998: pp. 3502-3508.
- ⁵ Praga C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity and its relevance in cancer treatment. In Nimmo WS & AL: Clinical Measurement in Drug Evaluation. Wolfe, Publishing Ltd, London, 1991, 131-142.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmorubicina* CS é apresentada na forma de solução injetável pronta para uso e pode ser administrada por via intravenosa ou intravesical.

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS: A epirrubicina é um agente citotóxico antracicílico. Embora se saiba que as antraciclinas possam interferir em várias funções bioquímicas e biológicas das células eucarióticas, o mecanismo preciso das propriedades citotóxicas e/ou antiproliferativas da epirrubicina ainda não foi completamente elucidado. Estudos de cultura de células demonstraram penetração celular rápida, com localização do fármaco principalmente no núcleo. Em nível molecular, a epirrubicina forma um complexo com o DNA por intercalação dos seus anéis planos entre os pares de bases nucleotídeas, com consequente inibição da síntese dos ácidos nucleicos (DNA e RNA) e da síntese proteica. Além disso, essa intercalação pode desencadear a quebra do DNA pela topoisomerase-II, originando distúrbios importantes na estrutura terciária do DNA e resultando em atividade citocidal. A epirrubicina também inibe a atividade da DNA helicase, prevenindo a separação enzimática da dupla fita de DNA e interferindo na replicação e transcrição. A epirrubicina também está envolvida nas reações de oxidação/redução com a produção de radicais livres altamente reativos e altamente tóxicos. A atividade antiproliferativa e citotóxica da epirrubicina pode resultar em qualquer dos mecanismos mencionados e ainda podem existir outros. *In vitro*, a epirrubicina é citotóxica para uma variedade de linhagens de células murinas e humanas estabelecidas e de culturas primárias de tumores humanos. *In vivo*, a epirrubicina também é ativa contra uma variedade de tumores murinos e xenoenxertos humanos em camundongos atípicos, incluindo tumores de mama.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS: 1) Absorção: a epirrubicina não é absorvida pelo trato gastrintestinal. Uma vez que o fármaco é extremamente irritante para os tecidos, deve ser administrado por via intravenosa. Foi demonstrado que a administração intravesical é factível; a passagem da epirrubicina para a circulação sistêmica por essa via de administração é mínima. A farmacocinética de epirrubicina é linear acima de doses que variam de 60 a 150 mg/m² e o clearance plasmático não é afetado pela duração da infusão ou pelo esquema de administração. 2) Distribuição: após a administração IV, a epirrubicina é rápida e amplamente distribuída nos compartimentos extravasculares, conforme indicado pela meia-vida de distribuição muito rápida



e volume de distribuição no estado de equilíbrio de mais de 40 L/kg. No entanto, apesar do seu amplo volume de distribuição, a epirrubicina não atravessa a barreira hematoencefálica em quantidades detectáveis. A taxa de ligação da epirrubicina às proteínas plasmáticas, predominantemente à albumina, é de cerca de 77% e não é afetada pela concentração do fármaco. A epirrubicina também parece se concentrar nas hemácias; as concentrações no sangue total são aproximadamente duas vezes as encontradas no plasma. 3) Metabolismo: a epirrubicina é ampla e rapidamente metabolizada pelo fígado além de ser metabolizada por outros órgãos e células, incluindo as hemácias. Foram identificadas quatro vias metabólicas principais: (1) redução do grupo ceto C-13 com a formação do derivado 13(S)-diidro, epirubicinol; (2) conjugação tanto do fármaco inalterado como do epirubicinol com ácido glicurônico; (3) perda da porção açúcar amino por meio de um processo hidrolítico com a formação das agliconas doxorrubicina e doxorrubicinol; e (4) perda da porção açúcar amino por meio de um processo redox com a formação da aglicona 7-desoxi-doxorrubicina e da aglicona 7-desoxi-doxorrubicinol. O epirubicinol apresenta um décimo da atividade citotóxica *in vitro* da epirrubicina. Como os níveis plasmáticos do epirubicinol são menores que os do fármaco inalterado, é improvável que eles atinjam concentrações *in vivo* suficientes para citotoxicidade. Nenhuma atividade ou toxicidade significativa foi relatada para os outros metabólitos. Do ponto de vista metabólico, a 4'-O-glicuronidação distingue a epirrubicina da doxorrubicina e pode ser responsável por sua toxicidade reduzida. 4) Excreção: em pacientes com funções hepática e renal normais, os níveis plasmáticos de epirrubicina após a administração IV de 60-150 mg/m² seguem um padrão decrescente triexponencial, com uma fase terminal lenta ($t_{1/2} \gamma$) de 30-40 horas. Essas doses estão dentro dos limites de linearidade farmacocinética. A meia-vida terminal do epirubicinol é semelhante à da epirrubicina. A depuração plasmática está no intervalo de 0,9 a 1,4 L/min. A epirrubicina e seus principais metabólitos são eliminados por meio da excreção biliar e, em menor grau, pela excreção urinária. Os dados de balanço de massa de 1 paciente encontraram cerca de 60% da dose radioativa total nas fezes (34%) e urina (27%). Estes dados são consistentes com os de 3 pacientes com obstrução extrahepática e drenagem percutânea, onde aproximadamente 35% e 20% da dose administrada foram recuperados na forma de epirrubicina ou de seus principais metabólitos na bile e na urina, respectivamente, em 4 dias após o tratamento.

FARMACOCINÉTICA EM POPULAÇÕES ESPECIAIS: 1) Insuficiência Hepática: a epirrubicina é eliminada tanto por metabolismo hepático como por excreção biliar e o *clearance* é reduzido em pacientes com disfunção hepática. Em um estudo do efeito da disfunção hepática, as pacientes com tumores sólidos foram classificadas em 3 grupos. Pacientes do Grupo 1 (n=22) apresentaram níveis de TGO acima do limite superior da normalidade (mediana: 93 UI/L) e níveis séricos de bilirrubina normais (mediana: 0,5 mg/dL) e receberam doses de epirrubicina de 12,5 a 90 mg/m². As pacientes do Grupo 2 apresentaram alterações nos níveis séricos tanto de TGO (mediana: 175 UI/L) como de bilirrubina (mediana: 2,7 mg/dL) e foram tratadas com uma dose de epirrubicina de 25 mg/m² (n=8). Suas farmacocinéticas foram comparadas com as dos pacientes com valores séricos normais de AST e bilirrubina, que receberam doses de epirrubicina de 12,5 a 120 mg/m². A mediana do *clearance* plasmático da epirrubicina foi diminuída em comparação com a de pacientes com função hepática normal em cerca de 30% para pacientes do Grupo 1 e 50% para pacientes do Grupo 2. As pacientes com insuficiência hepática mais grave não foram avaliadas (vide item 5. Advertências e Precauções e item 8. Posologia e Modo de Usar). 2) Insuficiência Renal: não foram observadas alterações significativas na farmacocinética da epirrubicina ou de seu principal metabólito, epirubicinol, em pacientes com creatinina sérica < 5 mg/dL. Foi relatada uma redução de 50% do *clearance* plasmático em quatro pacientes com creatinina sérica ≥ 5 mg/dL (vide item 5. Advertências e Precauções e item 8. Posologia e Modo de Usar). Pacientes submetidas a diálise não foram estudadas.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS: A epirrubicina é mutagênica, clastogênica e carcinogênica em animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Farmerubicina* CS é contraindicada a pacientes que apresentam hipersensibilidade à epirrubicina ou a qualquer outro componente da fórmula, outras antraciclinas ou antracenedionas. Farmerubicina* CS também é contraindicada nas seguintes situações: 1) Uso intravenoso: mielossupressão persistente, insuficiência hepática grave, miocardiopatia, infarto do miocárdio recente, arritmias severas, tratamentos prévios com doses cumulativas máximas de epirrubicina e/ou outras antraciclinas e antracenedionas (vide item 5. Advertências e Precauções). 2) Uso intravesical: infecções no trato urinário, inflamação da bexiga, hematuria.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

GERAIS: Farmerubicina* CS deve ser administrada apenas sob supervisão de médicos especialistas com experiência em terapia citotóxica. Os pacientes devem recuperar-se das toxicidades agudas (como estomatite, neutropenia, trombocitopenia e infecções generalizadas) de tratamentos citotóxicos prévios antes de iniciar o tratamento com epirrubicina. Embora o tratamento com altas doses de epirrubicina (por exemplo, ≥ 90 mg/m² a



cada 3 a 4 semanas) cause efeitos adversos semelhantes àqueles vistos com doses padrão (< 90 mg/m² a cada 3 a 4 semanas), a gravidade da neutropenia e da estomatite / mucosite pode ser maior. O tratamento com altas doses de epirrubicina requer atenção especial para possíveis complicações clínicas devido a mielossupressão profunda.

Função Cardíaca: o risco de cardiotoxicidade no tratamento das antraciclinas pode ser manifestado por eventos precoce (agudo) e tardio. **1) Eventos precoces:** cardiotoxicidade precoce da Farmorubicina* CS consiste principalmente em taquicardia sinusal e/ou anormalidades no eletrocardiograma (ECG) como alterações na onda ST-T não específica. Também foram relatadas taquiarritmias, incluindo contração prematura ventricular, taquicardia ventricular e bradicardia, assim como bloqueio atrioventricular e *bundle-branch*. Esses efeitos geralmente não predizem subsequente desenvolvimento de cardiotoxicidade tardia; são raramente de importância clínica e não são geralmente considerados na descontinuação do tratamento com a Farmorubicina* CS. **2) Eventos tardios:** cardiotoxicidade tardia, geralmente desenvolve-se no final do tratamento com Farmorubicina* CS ou 2 a 3 meses após o término do tratamento, mas eventos tardios (muitos meses ou anos após o término do tratamento) também foram relatados. Cardiomiopatia tardia manifesta-se pela redução da ejeção da fração ventricular esquerda (LVEF) e/ou sinais e sintomas de ICC como dispneia, edema pulmonar, edema dependente, cardiomegalia e hepatomegalia, oligúria, ascite, efusão pleural, e ritmo de galope. Risco de vida por ICC é a forma mais grave de cardiomiopatia induzida por antraciclinas e representa a toxicidade dose limitante cumulativa do fármaco. O risco de desenvolvimento de ICC aumenta rapidamente com o aumento da dose cumulativa total em excesso de 900 mg/m² de epirrubicina; esta dose só deve ser excedida com extrema cautela (vide item 3. Características Farmacológicas). 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 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 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 a contratibilidade cardíaca ou drogas cardiotóxicas (por ex.: trastuzumabe). As antraciclinas, incluindo Farmorubicina* CS, não devem ser administradas em combinação com outros agentes cardiotóxicos sem monitoramento cuidadoso da função cardíaca (vide item 6. 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 rigorosa em pacientes recebendo altas doses cumulativas e naqueles 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: a exemplo do que ocorre com outros agentes citotóxicos, a epirrubicina pode produzir mielossupressão. O perfil hematológico deve ser avaliado antes e durante cada ciclo da terapia com Farmorubicina* CS, incluindo contagem dos glóbulos brancos diferenciados. Leucopenia reversível, dependente da dose e/ou granulocitopenia (neutropenia) são as manifestações predominantes da toxicidade hematológica da epirrubicina, constituindo a toxicidade aguda limitante da dose mais comum desse medicamento. A leucopenia e a neutropenia são, geralmente, mais graves com esquemas de altas doses, alcançando um nadir, na maioria dos casos, entre o 10º e 14º dia após a administração do fármaco. 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, choque séptico, hemorragia, hipoxia tecidual ou morte.

Leucemia secundária: leucemia secundária, com ou sem fase pré-leucêmica, foi relatada em pacientes tratados com antraciclinas, incluindo a Farmorubicina* CS. A leucemia secundária é mais comum quando tais fármacos são administrados em combinação com agentes antineoplásicos lesivos ao DNA, quando os pacientes são pré-



tratados intensivamente com fármacos citotóxicos ou quando as doses de antraciclinas são aumentadas. Essas leucemias possuem um período de latência de 1 a 3 anos (vide item 3. Características Farmacológicas).

Gastrintestinal: a epirrubicina é emetogênica. A mucosite/estomatite 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: a principal via de eliminação da Farmorubicina* CS é o sistema hepatobiliar. Os níveis de bilirrubina sérica total 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* mais lento do fármaco, com um aumento da toxicidade geral. Doses mais baixas são recomendadas nesses pacientes (vide item 3. Características Farmacológicas e item 8. Posologia e Modo de Usar). Pacientes com insuficiência hepática grave não devem receber Farmorubicina* CS (vide item 4. ContraIndicações).

Função Renal: a creatinina sérica deve ser avaliada antes e durante a terapia. O ajuste da dose é necessário em pacientes com creatinina sérica > 5 mg/dL (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 epirrubicina durante a administração IV pode produzir dor local, lesões teciduais graves (vesiculação, celulite grave) e necrose. 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, incluindo embolia pulmonar (fatal em alguns casos), foram coincidentemente relatados com o uso de epirrubicina. **1) Síndrome da Lise Tumoral:** a epirrubicina 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, 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 e profilaxia com allopurinol para prevenir a hiperuricemia podem minimizar as complicações potenciais da síndrome de lise tumoral. **2) Efeitos Imunossupressores / Aumento da Suscetibilidade a Infecções:** a administração de vacina “vivas” ou vacina “vivas-atenuadas” em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos incluindo Farmorubicina* CS, pode resultar em infecções sérias ou fatais. A vacinação com uma 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 (por ex., disúria, poliúria, noctúria, estrangúria, hematúria, desconforto vesical, necrose da parede vesical) e constrição da bexiga. É necessário atenção especial para problemas de cateterização (por ex., obstrução uretral devido a tumores intravesicais de grande volume).

Fertilidade, gravidez e lactação: vide item 3. Características Farmacológicas. **1) Prejuízo na Fertilidade:** a Farmorubicina* CS pode induzir dano cromossômico em espermatozoides humanos. Homens submetidos a tratamento com Farmorubicina* CS devem utilizar métodos contraceptivos efetivos. A Farmorubicina* CS pode causar amenorreia ou menopausa prematura em mulheres prémenopáusicas. **2) 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 epirrubicina pode causar dano fetal quando administrada a mulheres grávidas. Se a epirrubicina for 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. **3) Uso durante a Lactação:** não se sabe se a epirrubicina 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 epirrubicina, as mães devem interromper o aleitamento antes de receber esse fármaco.

Farmorubicina* CS é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

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.



6. 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 (vide item 5. Advertências e Precauções). 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), requer a monitoração da função cardíaca durante o tratamento. A epirrubicina é amplamente metabolizada pelo fígado. Qualquer medicamento concomitante que possa afetar a função hepática também pode afetar o metabolismo ou a farmacocinética da epirrubicina e, como resultado, a eficácia e/ou a toxicidade (vide item 5. Advertências e Precauções). A cimetidina aumentou a área sob a curva (AUC) da epirrubicina em 50% e seu uso deve ser interrompido durante o tratamento com Farmorubicina* CS. Quando administrado antes da epirrubicina, o paclitaxel pode causar aumento das concentrações plasmáticas da epirrubicina inalterada e de seus metabólitos, sendo que seus metabólitos não são tóxicos nem ativos. A administração concomitante do paclitaxel ou do docetaxel não alterou a farmacocinética da epirrubicina quando esta foi administrada antes do taxano.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Farmorubicina* CS deve ser conservada sob refrigeração (entre 2 e 8°C) e pode ser utilizada por 24 meses a partir da data de fabricação. 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.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: solução vermelha limpa e límpida.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A Farmorubicina* CS é um fármaco citotóxico normalmente administrado por via intravenosa. No entanto, a administração intravesical mostrou-se benéfica no tratamento de câncer superficial de bexiga, bem como na profilaxia de recidiva de tumor após ressecção transuretral (vide item 5. Advertências e Precauções). 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 epirrubicina também é utilizada em doses mais altas que as convencionais). A epirrubicina 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 5. Advertências e Precauções).

Regime de Dose Inicial Padrão: como agente único a dose inicial padrão recomendada de Farmorubicina* CS, em adultos, por ciclo é 60 a $120 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 nódulo-axilar positivo é 100 a $120 \text{ mg}/\text{m}^2$. A dose total inicial padrão por ciclo deve ser administrada como dose única ou dividida em 2 a 3 dias sucessivos. Sob condições de cura normal da toxicidade fármaco-induzida (particularmente depressão da medula óssea e estomatite), cada tratamento do ciclo pode ser repetido a cada 3 a 4 semanas. Se Farmorubicina* CS for utilizada em combinação com outros medicamentos citotóxicos com toxicidade potencialmente somatória, a dose recomendada por ciclo deve ser reduzida adequadamente.

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 $135 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 $120 \text{ mg}/\text{m}^2$ e deve ser administrada no primeiro dia, a cada 3 ou 4 semanas.

Modificação da Dose: 1) Disfunção Renal: embora nenhuma recomendação específica de dosagem possa ser feita baseada nos dados limitados disponíveis de pacientes com insuficiência renal, doses iniciais mais baixas devem ser consideradas em pacientes com insuficiência renal grave (creatinina sérica > 5 mg/dL). 2) Disfunção



Hepática: como a principal via de eliminação da epirrubicina 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 5. Advertências e Precauções). O regime e dose inicial padrão é utilizado para pacientes idosos.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVESICAL

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 para garantir contato mais amplo possível da solução com a mucosa vesical da pelve. 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 penetrado na camada muscular da parede da bexiga. Desprezar o restante da solução não utilizada.

Carcinoma Superficial da Bexiga: 1) Instilação Única: é recomendada uma instilação única de 80 a 100 mg imediatamente após a ressecção transuretral (RTU). 2) 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 RTU, iniciando-se 2 a 7 dias após a RTU. 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 fármacos. O contato com qualquer outra solução de pH alcalino deve ser evitado, pois isso resultará em hidrólise da epirrubicina. 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 6. Interações Medicamentosas).

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.

DOSE OMITIDA

Como Farmorubicina* CS é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar, 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

Estudos Clínicos: foram feitos muitos estudos clínicos com Farmorubicina* CS, administrada convencionalmente e em altas doses em diferentes indicações. Estão listadas a seguir reações adversas sérias relatadas durante os estudos: *Infecções e infestações:* infecções; *Neoplasma benigno e maligno:* leucemia linfocítica e mielogênica agudas; *Sanguíneo e linfático:* anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, neutropenia, leucopenia; *Metabólico e nutricional:* anorexia; *Oculares:* conjuntivite/queratite; *Cardíacos:* insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia ventricular, bloqueio AV, bradicardia;



Vasculares: ondas de calor, tromboembolismo; *Gastrintestinais*: náusea/vômito, mucosite/estomatite, diarreia; *Pele e tecido subcutâneo*: alopecia, toxicidade local, rash/coceira, alterações na pele; *Reprodutivo e mamário*: amenorreia; *Geral e condições no local da administração*: mal estar/astenia, febre; *Laboratoriais*: reduções assintomáticas na fração da ejeção ventricular, alteração no nível da transaminase.

Experiência Pós-Comercialização: *Infecções e infestações*: sepse, pneumonia; *Imunológico*: anafilaxia; *Metabólico e nutricional*: desidratação, hiperuricemias; *Vasculares*: choque, hemorragia, embolismo arterial, tromboflebite, flebite; *Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino*: embolia pulmonar.

Gastrintestinais: erosões, ulcerações, sensação de dor ou queimação, hemorragia, hiperpigmentação da mucosa oral; *Pele e tecido subcutâneo*: eritema, rubor, hiperpigmentação da pele e unhas, fotossensibilidade, hipersensibilidade da pele irradiada (*radiation-recall reaction*), urticária; *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).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Superdose aguda com Farmorubicina* CS resultará em mielossupressão grave (principalmente leucopenia e trombocitopenia), efeitos tóxicos gastrintestinais (principalmente mucosite) e complicações cardíacas agudas. Pode-se esperar que doses únicas muito altas de epirrubicina causem degeneração miocárdica 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 tardia tem sido observada com antraciclinas até 6 meses após a superdosagem. Os pacientes devem ser observados atentamente e, caso surjam sinais de insuficiência cardíaca, devem ser tratados com os esquemas convencionais.

Em caso de intoxicação 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		<ul style="list-style-type: none">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	0256846142	<ul style="list-style-type: none">• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• RESULTADOS DE EFICÁCIA• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• DIZERES LEGAIS		<ul style="list-style-type: none">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	0100054143	<ul style="list-style-type: none">• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?• RESULTADOS DE EFICÁCIA• POSOLOGIA E MODO DE USAR		<ul style="list-style-type: none">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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Farmorubicina* RD (cloridrato de epirrubicina) apresenta resposta terapêutica significativa em várias neoplasias, entre elas: carcinoma da mama, linfomas malignos, sarcomas de partes moles, carcinoma gástrico, carcinoma hepático, câncer do pâncreas, carcinoma do reto-sigmoide, carcinoma da região cérvico-facial, carcinoma pulmonar, carcinoma ovariano e leucemias. Farmorubicina* RD por instilação intravesical é indicada no tratamento dos carcinomas superficiais da bexiga (de células transicionais, carcinoma *in situ*) e na profilaxia das recidivas após ressecção transuretral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

TERAPIA ADJUVANTE DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA INICIAL: dois estudos randomizados, multicêntricos e abertos avaliaram o uso da epirrubicina na dose de 100 a 120 mg/m² em combinação com a ciclofosfamida e o fluoruracila no tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama com nódulos axilares positivos e nenhuma evidência de doença metastática (Estágio II ou III)^{1,3}. O estudo MA-5^{1,2} avaliou a dose de 120 mg/m² de epirrubicina por ciclo em combinação com a ciclofosfamida e com a fluoruracila (esquema denominado CEF-120). Esse estudo randomizou mulheres prémenopáusicas e perimenopáusicas com um ou mais linfonodos positivos para o esquema de CEF-120 contendo epirrubicina ou para o esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexato e fluoruracila). O estudo GFEA-05³ avaliou o uso de 100 mg/m² de epirrubicina por ciclo em combinação com a fluoruracila e com a ciclofosfamida (FEC-100). Esse estudo randomizou mulheres pré e pós-menopáusicas para receberem o esquema FEC-100 ou um esquema de dose mais baixa denominado FEC-50. No estudo GFEA-05, as pacientes elegíveis deveriam apresentar ≥ 4 nódulos envolvidos com o tumor ou, se apenas 1 a 3 nódulos fossem positivos, deveriam apresentar receptores negativos para estrógenos e para progesterona e um tumor histológico de grau 2 ou 3. Um total de 1281 mulheres participou desses estudos. As pacientes com tumores T4 não foram elegíveis para nenhum dos estudos. A Tabela 1 mostra os esquemas de tratamento que as pacientes receberam. O *endpoint* primário dos estudos foi sobrevida livre de recidiva, ou seja, o tempo para ocorrência de uma recidiva local, regional, ou distante, ou óbito relacionado à doença. As pacientes com câncer de mama contralateral, com segunda malignidade primária ou óbito por outras causas que não fossem o câncer de mama foram censuradas no momento da última visita antes destes eventos.

Tabela 1. Esquemas Terapêuticos Utilizados nos Estudos de Fase 3 de Pacientes com Câncer de Mama Precoce^{1,3}

	Grupos de Tratamento	Agente	Esquema
MA-5 ¹ n=716	CEF-120 (total, 6 ciclos) ² n=356	ciclofosfamida epirrubicina fluoruracila	75 mg/m ² VO, dias 1-14, a cada 28 dias 60 mg/m ² IV, dias 1 & 8, a cada 28 dias 500 mg/m ² IV, dias 1 & 8, a cada 28 dias
	CMF (total, 6 ciclos) n=360	ciclofosfamida metotrexato fluoruracila	100 mg/m ² VO, dias 1-14, a cada 28 dias 40 mg/m ² IV, dias 1 & 8, a cada 28 dias 600 mg/m ² IV, dias 1 & 8, a cada 28 dias
GFEA-05 ³ n=565	FEC-100 (total, 6 ciclos) n=276	fluoruracila epirrubicina ciclofosfamida	500 mg/m ² IV, dia 1, a cada 21 dias 100 mg/m ² IV, dia 1, a cada 21 dias 500 mg/m ² IV, dia 1, a cada 21 dias
	FEC-50 (total, 6 ciclos) n=289 tamoxifeno 30 mg/dia x 3 anos, mulheres pós-menopáusicas, qualquer status de receptor	fluoruracila epirrubicina ciclofosfamida	500 mg/m ² IV, dia 1, a cada 21 dias 50 mg/m ² IV, dia 1, a cada 21 dias 500 mg/m ² IV, dia 1, a cada 21 dias

1 Em mulheres submetidas a lumpectomia, a radioterapia na mama deveria ser administrada após o término da quimioterapia do estudo. 2 As pacientes também receberam antibioticoterapia profilática com trimetoprime-sulfametoazol ou fluorquinolona durante o período da quimioterapia. 3 Todas as mulheres deveriam receber radioterapia na mama após o término da quimioterapia.

No estudo MA-5, a idade média da população do estudo era 45 anos. Aproximadamente 60% das pacientes apresentavam 1 a 3 nódulos envolvidos e aproximadamente 40% apresentavam ≥ 4 nódulos envolvidos pelo tumor^{1,2}. No estudo GFEA-05, a idade média era 51 anos e aproximadamente metade das pacientes eram pós-menopáusicas³. Cerca de 17% da população do estudo apresentavam 1 a 3 nódulos positivos e 80% das pacientes apresentavam ≥ 4 linfonodos envolvidos. As características demográficas e do tumor foram bem-balanceadas entre os braços de tratamento de cada estudo. Os *endpoints* de eficácia de Sobrevida Livre de Recidiva (SLR) e de Sobrevida Global (SG) foram analisados utilizando-se os métodos de Kaplan-Meier nas populações de pacientes com intenção de tratamento (ITT) de cada estudo. Os resultados para os *endpoints* foram inicialmente

analisados após até 5 anos de acompanhamento e estes resultados são apresentados no texto a seguir e na Tabela 2. Os resultados após até 10 anos de acompanhamento são apresentados na Tabela 2. No Estudo MA-5, a terapia de combinação contendo epirrubicina (CEF-120) apresentou SLR significativamente mais longa do que a terapia com CMF (as estimativas de 5 anos foram de 62% *versus* 53%, *logrank* estratificado para SLR Global $p=0,013$). A redução estimada do risco de recidiva foi de 24% em 5 anos. A SG também foi maior para o esquema CEF-120 do que para o esquema com CMF (estimativa de 5 anos de 77% *versus* 70%; *logrank* estratificado para SG $p=0,043$; *logrank* não estratificado $p=0,13$). A redução estimada do risco de morte foi de 29% em 5 anos^{1,2}. No Estudo GFEA-05, as pacientes tratadas com um regime com doses maiores de epirrubicina (FEC-100) tiveram uma SLR em 5 anos (65% vs. 52%, *logrank* para a SLR global $p=0,007$) e uma SG (76% vs. 65%, *logrank* para a SG $p=0,007$) significativamente mais longa que as pacientes que utilizaram o esquema com doses mais baixas (FEC-50). A redução estimada no risco de recidiva foi de 32% em 5 anos. A redução estimada no risco de morte foi de 31% em 5 anos³. Resultados de acompanhamento de até 10 anos (acompanhamento médio = 8,8 anos e 8,3 anos, respectivamente para o estudo MA-5 e GFEA-05) são apresentados na Tabela 2^{1,3}. Embora os estudos não tenham poder estatístico para análise de subgrupos, no Estudo MA-5 foram observados resultados positivos a favor do CEF-120 vs. CMF na SLR e na SG tanto em pacientes com 1-3 nódulos como nas mulheres com ≥ 4 linfonodos acometidos^{1,2}. No Estudo GFEA-05, uma melhora na SLR e na SG foi observada tanto em mulheres prémenopáusicas como nas pós-menopáusicas tratadas com FEC-100 comparado com FEC-50³.

Tabela 2. Resultados de Eficácia dos Estudos de Fase 3 de Pacientes com Câncer de Mama Precoce*

	Estudo MA-5 ^{1,2}		Estudo GFEA-05 ³	
	CEF-120 n = 356	CMF n = 360	FEC-100 n = 276	FEC-50 n = 289
SLR em 5 anos (%)	62	53	65	52
Razão de Risco [†]	0,76		0,68	
IC 95% bicaudal	(0,60, 0,96)		(0,52, 0,89)	
Teste <i>logrank</i> estratificado**	($p = 0,013$)		($p = 0,007$)	
SG em 5 anos (%)	77	70	76	65
Razão de Risco [†]	0,71		0,69	
IC 95% bicaudal	(0,52, 0,98)		(0,51, 0,92)	
Teste <i>logrank</i> estratificado**	($p = 0,043$)		($p = 0,007$)	
(p não estratificado = 0,13)				
SLR em 10 anos (%)	51	44	49	43
Razão de Risco [†]	0,78		0,78	
IC 95% bicaudal	(0,63, 0,95)		(0,62, 0,99)	
Teste <i>logrank</i> estratificado**	($p = 0,017$)		($p = 0,040$)	
(p não estratificado = 0,023)			(p não estratificado = 0,09)	
SG em 10 anos (%)	61	57	56	50
Razão de Risco [†]	0,82		0,75	
IC 95% bicaudal	(0,65, 1,04)		(0,58, 0,96)	
Teste <i>logrank</i> estratificado**	($p = 0,100$)		($p = 0,023$)	
(p não estratificado = 0,18)			(p não estratificado = 0,039)	

* Com base nas estimativas de Kaplan-Meier

**As pacientes do estudo MA-5 foram estratificadas por status nodal (1-3, 4-10, e > 10 nódulos positivos), tipo de cirurgia inicial (lumpectomia *versus* mastectomia), e por status do receptor hormonal (ER ou PR positivo (≥ 10 fmol), ambos negativos (< 10 fmol), ou status desconhecido). As pacientes do estudo GFEA-05 foram estratificadas por status nodal (1-3, 4-10, e > 10 nódulos positivos).

† Razão de Risco: CMF:CEF-120 no MA-5, FEC-50:FEC-100 no GEA-05.

As curvas de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Recidiva e Sobrevida Global do Estudo MA-5^{1,2} são mostradas nas Figuras 1 e 2 e as do Estudo GFEA-05³ são apresentadas nas Figuras 3 e 4.

Figura 1. Sobrevida Livre de Recidiva no Estudo MA-5

epirrubicina - CTN 068103-999 - 10 anos FU -

Sobrevida Livre de Recidiva - Curvas de Kaplan-Meier por Tratamento (População ITT)

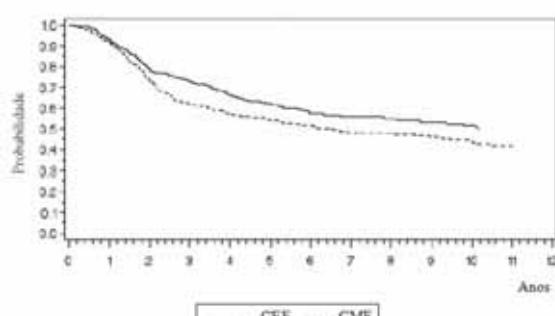




Figura 2. Sobrevida Global no Estudo MA-5
epirrubicina - CTN 068103-999 - 10 anos FU
Sobrevida Global - Curvas de Kaplan-Meier por Tratamento (População ITT)

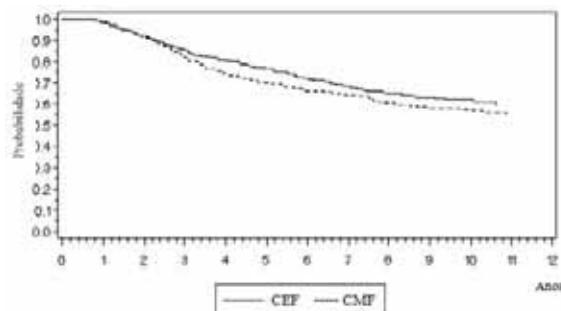


Figura 3. Sobrevida Livre de Recidiva no Estudo GFEA-05
epirrubicina - GFEA-05 - 10 anos FU
Sobrevida Livre de Recidiva - Curvas de Kaplan-Meier por Tratamento (População ITT)

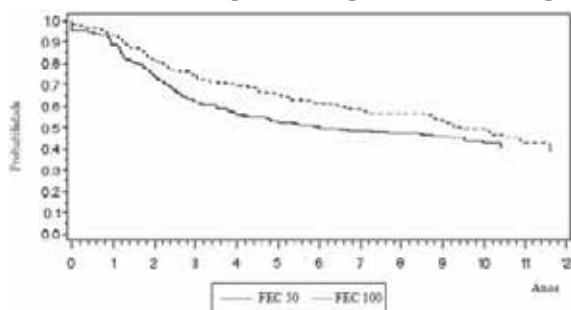
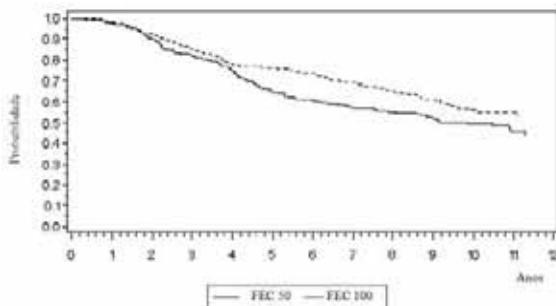


Figura 4. Sobrevida Global no Estudo GFEA-05
epirrubicina - GFEA-05 - 10 anos FU
Sobrevida Global - Curvas de Kaplan-Meier por Tratamento (População ITT)

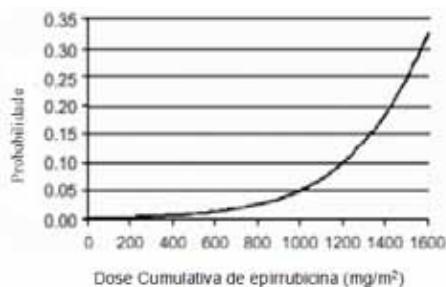


Vide Tabela 2 para estatísticas das análises de 5 e 10 anos.

FUNÇÃO CARDÍACA: em um levantamento retrospectivo, incluindo 9144 pacientes, principalmente com tumores sólidos em estágios avançados, a probabilidade de desenvolvimento de Falência Cardíaca Congestiva (ICC) aumentou com o aumento das doses cumulativas da epirrubicina (Figura 5). O risco estimado das pacientes tratadas com epirrubicina desenvolverem ICC clinicamente evidente foi de 0,9% com uma dose cumulativa de 550 mg/m^2 , 1,6% com 700 mg/m^2 , e 3,3% com 900 mg/m^2 . No tratamento adjuvante do câncer de mama, a dose cumulativa máxima utilizada nos estudos clínicos foi de 720 mg/m^2 . O risco de desenvolvimento de ICC na ausência de outros fatores de risco cardíaco aumentou gradualmente após uma dose cumulativa de 900 mg/m^2 de epirrubicina⁵.



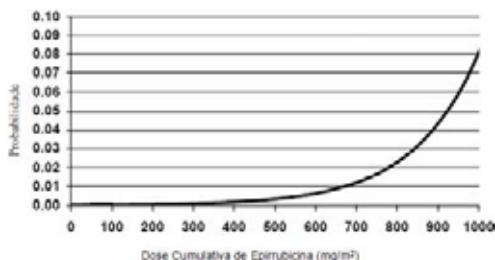
Figura 5. Risco de ICC em 9144 pacientes tratadas com epirrubicina



Em outro levantamento retrospectivo de 469 pacientes com câncer de mama metastático ou precoce tratadas com epirrubicina, o risco relatado de ICC foi comparável ao observado no estudo de maior porte com mais de 9000 pacientes⁴.

LEUCEMIA SECUNDÁRIA: uma análise de 7110 pacientes que receberam terapia adjuvante com epirrubicina nos estudos clínicos controlados como um componente de esquemas poli-quimioterápicos para câncer de mama precoce, demonstrou um risco cumulativo de leucemia mieloide aguda secundária ou síndrome mielodisplásica (LMA/SMD) de cerca de 0,27% (IC 95% aproximado, 0,14-0,40) em 3 anos, 0,46% (IC 95% aproximado, 0,28-0,65) em 5 anos e 0,55% (IC 95% aproximado, 0,33-0,78) em 8 anos. O risco de desenvolvimento de LMA/SMD aumentou com o aumento das doses cumulativas de epirrubicina conforme mostra a Figura 6.

Figura 6. Risco de LMA/SMD em 7110 Pacientes Tratadas com epirrubicina



As taxas de LMA/SMD aumentaram com a dose de epirrubicina por ciclo, e por acúmulo de dose. Por exemplo, no estudo MA-5, em pacientes que receberam doses intensivas de epirrubicina (120 mg/m²), a incidência de LMA/SMD foi de 1,1% em 5 anos sem casos adicionais observados durante o segundo período de 5 anos (anos 6-10) do período de acompanhamento. A probabilidade cumulativa de desenvolvimento de LMA/SMD mostrou ser particularmente aumentada em pacientes que receberam mais do que a dose cumulativa máxima recomendada de epirrubicina (720 mg/m²) ou ciclofosfamida (6.300 mg/m²), conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3. Probabilidade cumulativa de LMA/SMD em relação às doses cumulativas de epirrubicina e ciclofosfamida

Anos a partir do Início do Tratamento	Probabilidade Cumulativa de Desenvolvimento de LMA/SMD % (IC 95%)			
	Dose Cumulativa de ciclofosfamida ≤ 6.300 mg/m ²		Dose Cumulativa de ciclofosfamida > 6.300 mg/m ²	
	Dose Cumulativa de epirrubicina ≤ 720 mg/m ² n=4760	Dose Cumulativa de epirrubicina > 720 mg/m ² n=111	Dose Cumulativa de epirrubicina ≤ 720 mg/m ² n=890	Dose Cumulativa de epirrubicina > 720 mg/m ² n=261
3	0,12 (0,01-0,22)	0,00 (0,00-0,00)	0,12 (0,00-0,37)	4,37 (1,69-7,05)
5	0,25 (0,08-0,42)	2,38 (0,00-6,99)	0,31 (0,00-0,75)	4,97 (2,06-7,87)
8	0,37 (0,13-0,61)	2,38 (0,00-6,99)	0,31 (0,00-0,75)	4,97 (2,06-7,87)

Referências Bibliográficas

¹ Colajori E, et al. IV FEC with epirubicin (E) 50 mg/m² D1,8 prolongs time to progression (TTP) with respect to IV CMF D1,8 given at equimyelosuppressive doses as front line chemotherapy of metastatic breast cancer (MBC): a randomized multinational multicentric phase III trial. Proc ASCO. Vol 14, No. 156, 1995.

² Levine M, et al. Randomized Trial Comparing Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Premenopausal Women With Node-Positive Breast



Cancer: Update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. Journal of Clinical Oncology, Vol 23, No 22 (August), 2005: pp. 5166-5170.

³ Bonneterre J, et al. Long-Term Cardiac Follow-Up in Relapse-Free Patients After Six Courses of Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide, With Either 50 or 100 mg of Epirubicin, As Adjuvant Therapy for Node-Positive Breast Cancer: French Adjuvant Study Group. Journal of Clinical Oncology, Vol 22, No 15 (August), 2004: pp. 3070-3079.

⁴ Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowsky P. Epirubicin Cardiotoxicity: An Analysis of 469 Patients With Metastatic Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, Vol 16, No 11 (November), 1998: pp. 3502-3508.

⁵ Praga C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity and its relevance in cancer treatment. In Nimmo WS & AL: Clinical Measurement in Drug Evaluation. Wolfe, Publishing Ltd, London, 1991, 131-142.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmorubicina* RD é apresentada como um pó vermelho liofilizado, para uso intravenoso ou intravesical após reconstituição. O excipiente da nova formulação (Rápida Dissolução) foi especialmente desenvolvido para facilitar e tornar mais rápida a reconstituição do produto.

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS: a epirrubicina é um agente citotóxico antraciclínico. Embora se saiba que as antraciclinas possam interferir em várias funções bioquímicas e biológicas das células eucarióticas, o mecanismo preciso das propriedades citotóxicas e/ou antiproliferativas da epirrubicina ainda não foi completamente elucidado. Estudos de cultura de células demonstraram penetração celular rápida, com localização do fármaco principalmente no núcleo. Em nível molecular, a epirrubicina forma um complexo com o DNA por intercalação dos seus anéis planos entre os pares de bases nucleotídeas, com consequente inibição da síntese dos ácidos nucleicos (DNA e RNA) e da síntese proteica. Além disso, esta intercalação pode desencadear a quebra do DNA pela topoisomerase-II, originando distúrbios importantes na estrutura terciária do DNA e resultando em atividade citocidal. A epirrubicina também inibe a atividade da DNA helicase, prevenindo a separação enzimática da dupla fita de DNA e interferindo na replicação e transcrição. A epirrubicina também está envolvida nas reações de oxidação/redução com a produção de radicais livres altamente reativos e altamente tóxicos. A atividade antiproliferativa e citotóxica da epirrubicina pode resultar em qualquer dos mecanismos mencionados e ainda podem existir outros. *In vitro*, a epirrubicina é citotóxica para uma variedade de linhagens de células murinas e humanas estabelecidas e de culturas primárias de tumores humanos. *In vivo*, a epirrubicina também é ativa contra uma variedade de tumores murinos e xenoenxertos humanos em camundongos atípicos, incluindo tumores de mama.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS - 1) Absorção: a epirrubicina não é absorvida pelo trato gastrintestinal. Uma vez que o fármaco é extremamente irritante para os tecidos, deve ser administrado por via intravenosa. Foi demonstrado que a administração intravesical é factível; a passagem da epirrubicina para a circulação sistêmica por essa via de administração é mínima. A farmacocinética de epirrubicina é linear acima de doses que variam de 60 a 150 mg/m² e o clearance plasmático não é afetado pela duração da infusão ou pelo esquema de administração. 2) Distribuição: após a administração IV, a epirrubicina é rápida e amplamente distribuída nos compartimentos extravasculares, conforme indicado pela meia-vida de distribuição muito rápida e volume de distribuição no estado de equilíbrio de mais de 40 L/kg. No entanto, apesar do seu amplo volume de distribuição, a epirrubicina não atravessa a barreira hematoencefálica em quantidades detectáveis. A taxa de ligação da epirrubicina às proteínas plasmáticas, predominantemente à albumina, é de cerca de 77% e não é afetada pela concentração do fármaco. A epirrubicina também parece se concentrar nas hemácias; as concentrações no sangue total são aproximadamente duas vezes as encontradas no plasma. 3) Metabolismo: a epirrubicina é ampla e rapidamente metabolizada pelo fígado além de ser metabolizada por outros órgãos e células, incluindo as hemácias. Foram identificadas quatro vias metabólicas principais: (1) redução do grupo ceto C-13 com a formação do derivado 13(S)-diidro, epirubicinol; (2) conjugação tanto do fármaco inalterado como do epirubicinol com ácido glicurônico; (3) perda da porção açúcar amino por meio de um processo hidrolítico com a formação das agliconas doxorrubicina e doxorrubinicinol; e (4) perda da porção açúcar amino por meio de um processo redox com a formação da aglicona 7-desoxi-doxorrubicina e da aglicona 7-desoxi-doxorrubinicinol. O epirubicinol apresenta um décimo da atividade citotóxica *in vitro* da epirrubicina. Como os níveis plasmáticos do epirubicinol são menores que os do fármaco inalterado, é improvável que eles atinjam concentrações *in vivo* suficientes para citotoxicidade. Nenhuma atividade ou toxicidade significativa foi relatada para os outros metabólitos. Do ponto de vista metabólico, a 4'-O-glicuronidação distingue a epirrubicina da doxorrubicina e pode ser responsável por sua toxicidade reduzida. 4) Excreção: em pacientes com funções hepática e renal normais, os níveis plasmáticos de epirrubicina após a administração IV de 60-150 mg/m² seguem um padrão decrescente tri-exponencial, com uma fase terminal lenta ($t_{1/2} \gamma$) de 30-40 horas. Essas doses estão dentro dos limites de linearidade farmacocinética. A meia-vida terminal do epirubicinol é semelhante à da epirrubicina. A depuração plasmática está no intervalo de 0,9 a 1,4 L/min. A epirrubicina e seus principais metabólitos são eliminados por meio da excreção biliar e, em menor grau, pela excreção urinária. Os dados de balanço de massa de 1 paciente encontraram cerca de 60% da dose radioativa total nas fezes (34%) e urina (27%). Estes dados são



consistentes com os de 3 pacientes com obstrução extra-hepática e drenagem percutânea, onde aproximadamente 35% e 20% da dose administrada foram recuperados na forma de epirubicina ou de seus principais metabólitos na bile e na urina, respectivamente, em 4 dias após o tratamento.

FARMACOCINÉTICA EM POPULAÇÕES ESPECIAIS - 1) Insuficiência Hepática: a epirubicina é eliminada tanto por metabolismo hepático como por excreção biliar e o *clearance* é reduzido em pacientes com disfunção hepática. Em um estudo do efeito da disfunção hepática, as pacientes com tumores sólidos foram classificadas em 3 grupos. Pacientes do Grupo 1 (n=22) apresentaram níveis de TGO acima do limite superior da normalidade (mediana: 93 UI/L) e níveis séricos de bilirrubina normais (mediana: 0,5 mg/dL) e receberam doses de epirubicina de 12,5 a 90 mg/m². As pacientes do Grupo 2 apresentaram alterações nos níveis séricos tanto de TGO (mediana: 175 UI/L) como de bilirrubina (mediana: 2,7 mg/dL) e foram tratadas com uma dose de epirubicina de 25 mg/m² (n=8). Suas farmacocinéticas foram comparadas com as dos pacientes com valores séricos normais de AST e bilirrubina, que receberam doses de epirubicina de 12,5 a 120 mg/m². A mediana do *clearance* plasmático da epirubicina foi diminuída em comparação com a de pacientes com função hepática normal em cerca de 30% para pacientes do Grupo 1 e 50% para pacientes do Grupo 2. As pacientes com insuficiência hepática mais grave não foram avaliadas (vide item 5. Advertências e Precauções e item 8. Posologia e Modo de Usar). 2) Insuficiência Renal: não foram observadas alterações significativas na farmacocinética da epirubicina ou de seu principal metabólito, epirubicinol, em pacientes com creatinina sérica < 5 mg/dL. Foi relatada uma redução de 50% do *clearance* plasmático em quatro pacientes com creatinina sérica ≥ 5 mg/dL (vide item 5. Advertências e Precauções e item 8. Posologia e Modo de Usar). Pacientes submetidas à diálise não foram estudadas.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS - A epirubicina é mutagênica, clastogênica e carcinogênica em animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Farmerubicina* RD é contraindicada a pacientes que apresentam hipersensibilidade à epirubicina ou a qualquer outro componente da fórmula, outras antraciclinas ou antracenedionas. Farmerubicina* RD também é contraindicada nas seguintes situações: 1) Uso intravenoso: mielossupressão persistente, insuficiência hepática grave, miocardiopatia, infarto do miocárdio recente, arritmias severas, tratamentos prévios com doses cumulativas máximas de epirubicina e/ou outras antraciclinas e antracenedionas (vide item 5. Advertências e Precauções). 2) Uso intravesical: infecções no trato urinário, inflamação da bexiga, hematúria.

Farmerubicina* RD é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

GERAIS: a Farmerubicina* RD deve ser administrada apenas sob supervisão de médicos especialistas com experiência em terapia citotóxica. Os pacientes devem recuperar-se das toxicidades agudas (como estomatite, neutropenia, trombocitopenia e infecções generalizadas) de tratamentos citotóxicos prévios antes de iniciar o tratamento com epirubicina. Embora o tratamento com altas doses de epirubicina (por exemplo, ≥ 90 mg/m² a cada 3 a 4 semanas) cause efeitos adversos semelhantes àqueles vistos com doses padrão (< 90 mg/m² a cada 3 a 4 semanas), a gravidade da neutropenia e da estomatite/mucosite pode ser maior. O tratamento com altas doses de epirubicina requer atenção especial para possíveis complicações clínicas devido a mielossupressão profunda.

Função Cardíaca: o risco de cardiotoxicidade no tratamento das antraciclinas pode ser manifestado por eventos precoce (agudo) e tardio. 1) **Eventos precoces:** cardiotoxicidade precoce da Farmerubicina* RD consiste principalmente em taquicardia sinusal e/ou anormalidades no eletrocardiograma (ECG) como alterações na onda ST-T não específica. Também foram relatadas taquiarritmias, incluindo contração prematura ventricular, taquicardia ventricular e bradicardia, assim como bloqueio atrioventricular e *bundle-branch*. Esses efeitos geralmente não predizem subsequente desenvolvimento de cardiotoxicidade tardia; são raramente de importância clínica e não são geralmente considerados na descontinuação do tratamento com a Farmerubicina* RD. 2)

Eventos tardios: cardiotoxicidade tardia, geralmente desenvolve-se no final do tratamento com Farmerubicina* RD ou 2 a 3 meses após o término do tratamento, mas eventos tardios (muitos meses ou anos após o término do tratamento) também foram relatados. Cardiomiopatia tardia manifesta-se pela redução da ejeção da fração ventricular esquerda (LVEF) e/ou sinais e sintomas de ICC como dispneia, edema pulmonar, edema dependente, cardiomegalia e hepatomegalia, oligúria, ascite, efusão pleural, e ritmo de galope. Risco de vida por ICC é a forma mais grave de cardiomiopatia induzida por antraciclinas e representa a toxicidade dose limitante cumulativa do fármaco. O risco de desenvolvimento de ICC aumenta rapidamente com o aumento da dose cumulativa total em excesso de 900 mg/m² de epirubicina, esta dose só deve ser excedida com extrema cautela (vide item 3. Características Farmacológicas). 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 cardiomiopatia, 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 item 6. 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 rigorosa em pacientes recebendo altas doses cumulativas e naqueles 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* RD e outras antraciclinas ou antracenedionas é aditiva.

Toxicidade Hematológica: a exemplo do que ocorre com outros agentes citotóxicos, a epirrubicina pode produzir mielossupressão. O perfil hematológico deve ser avaliado antes e durante cada ciclo da terapia com Farmorubicina* RD, incluindo contagem dos glóbulos brancos diferenciados. Leucopenia reversível, dependente da dose e/ou granulocitopenia (neutropenia) são as manifestações predominantes da toxicidade hematológica da epirrubicina, constituindo a toxicidade aguda limitante da dose mais comum desse fármaco. A leucopenia e a neutropenia são, geralmente, mais graves com esquemas de altas doses, alcançando um nadir, na maioria dos casos, entre o 10^o e 14^o 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 21^o dia. Trombocitopenia e anemia também podem ocorrer. As consequências clínicas mais graves da mielossupressão incluem febre, infecção, sepse/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tecidual ou morte.

Leucemia secundária: leucemia secundária, com ou sem fase pré-leucêmica, foi relatada em pacientes tratados com antraciclinas, incluindo a Farmorubicina* RD. A leucemia secundária é mais comum quando tais fármacos são administrados em combinação com agentes antineoplásicos lesivos ao DNA, quando os pacientes são pré-tratados intensivamente com fármacos citotóxicos ou quando as doses de antraciclinas são aumentadas. Essas leucemias possuem um período de latência de 1 a 3 anos (vide item 3. Características Farmacológicas).

Gastrintestinal: a epirrubicina é emetogênica. A mucosite/estomatite 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: a principal via de eliminação da Farmorubicina* RD é o sistema hepatobiliar. Os níveis de bilirrubina sérica total 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* mais lento do fármaco, com um aumento da toxicidade geral. Doses mais baixas são recomendadas nesses pacientes (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 3. Características Farmacológicas). Pacientes com insuficiência hepática grave não devem receber Farmorubicina* RD (vide item 4. Contraindicações).

Função Renal: a creatinina sérica deve ser avaliada antes e durante a terapia. O ajuste da dose é necessário em pacientes com creatinina sérica > 5 mg/dL (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 epirrubicina durante a administração IV pode produzir dor local, lesões teciduais graves (vesicação, celulite grave) e necrose. 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, incluindo embolia pulmonar (fatal em alguns casos), foram coincidentemente relatados com o uso de epirrubicina. **1) Síndrome da Lise Tumoral:** a epirrubicina pode induzir à hiperuricemias 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, fosfato de cálcio e creatinina devem ser avaliados apóis o



tratamento inicial de forma que este fenômeno possa ser reconhecido e controlado adequadamente. Hidratação, alcalinização urinária e profilaxia com allopurinol para prevenir a hiperuricemias podem minimizar as complicações potenciais da síndrome de lise tumoral. **2) Efeitos Imunossupressores/Aumento da Suscetibilidade a Infecções:** a administração de vacinas “vivas” ou vacinas “vivas-attenuadas” em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos incluindo Farmorubicina* RD, pode resultar em infecções graves ou fatais. A vacinação com uma vacina “viva” 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 (por ex., disúria, políuria, noctúria, estrangúria, hematúria, desconforto vesical, necrose da parede vesical) e constrição da bexiga. É necessário atenção especial para problemas de cateterização (por ex., obstrução uretral devida a tumores intravesicais de grande volume).

Fertilidade, gravidez e lactação: vide item 3. Características Farmacológicas. **1) Prejuízo na Fertilidade:** a Farmorubicina* RD pode induzir dano cromossômico em espermatozoides humanos. Homens submetidos a tratamento com Farmorubicina* RD devem utilizar métodos contraceptivos efetivos. A Farmorubicina* RD pode causar amenorreia ou menopausa prematura em mulheres prémenopáusicas. **2) 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 epirubicina pode causar dano fetal quando administrada a mulheres grávidas. Se a epirubicina for 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. **3) Uso durante a Lactação:** não se sabe se a epirubicina 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 epirubicina, 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.

6. 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 (vide item 5. Advertências e Precauções). 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), requer o monitoramento da função cardíaca durante o tratamento. A epirubicina é amplamente metabolizada pelo fígado. Qualquer medicamento concomitante que possa afetar a função hepática também pode afetar o metabolismo ou a farmacocinética da epirubicina e, como resultado, a eficácia e/ou a toxicidade (vide item 5. Advertências e Precauções). A cimetidina aumentou a área sob a curva (AUC) da epirubicina em 50% e seu uso deve ser interrompido durante o tratamento com Farmorubicina* RD. Quando administrado antes da epirubicina, o paclitaxel pode causar aumento das concentrações plasmáticas da epirubicina inalterada e de seus metabólitos, sendo que seus metabólitos não são tóxicos nem ativos. A administração concomitante do paclitaxel ou do docetaxel não alterou a farmacocinética da epirubicina quando esta foi administrada antes do taxano.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Farmorubicina* RD deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegida da luz e pode ser utilizado por 48 meses a partir da data de fabricação. 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.

Características físicas e organolépticas 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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A Farmorubicina* RD é um fármaco citotóxico normalmente administrado por via intravenosa. No entanto, a administração intravesical mostrou-se benéfica no tratamento de câncer superficial de bexiga, bem como na



profilaxia de recidiva de tumor após ressecção transuretral (vide item 5. Advertências e Precauções). 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 epirubicina também é utilizada em doses mais altas que as convencionais). A epirubicina 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 5. Advertências e Precauções).

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 nódulo-axilar positivo 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. Sob condições de cura normal da toxicidade fármaco-induzida (particularmente depressão da medula óssea e estomatite), cada tratamento do ciclo pode ser repetido a cada 3 a 4 semanas. Se Farmorubicina* RD for utilizada em combinação com outros medicamentos citotóxicos com toxicidade potencialmente somatórias, a dose recomendada por ciclo, deve ser reduzida adequadamente.

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: 1) Disfunção Renal: embora nenhuma recomendação específica de dosagem possa ser feita baseada nos dados limitados disponíveis de pacientes com insuficiência renal, doses iniciais mais baixas devem ser consideradas em pacientes com insuficiência renal grave (creatinina sérica > 5 mg/dL). 2) Disfunção Hepática: como a principal via de eliminação da epirubicina 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

3) 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 5. Advertências e Precauções). O regime e dose inicial padrão é utilizado para pacientes idosos.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVESICAL

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 para garantir contato mais amplo possível da solução com a mucosa vesical da pélvis. 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 penetrado na camada muscular da parede da bexiga.

Carcinoma Superficial da Bexiga: 1) Instilação Única: é recomendada uma instilação única de 80 a 100 mg imediatamente após a ressecção transuretral (RTU). 2) 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 RTU, iniciando-se 2 a 7 dias após a RTU. 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.

RECONSTITUIÇÃO E ESTABILIDADE

Para a reconstituição do conteúdo do frasco-ampola deve ser utilizada água para injeções 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 fármacos. O contato com qualquer outra solução de pH alcalino deve ser evitado, pois isso resultará em hidrólise da epirrubicina. Farmorubicina* RD não deve ser misturada com heparina devido à incompatibilidade química que pode resultar em precipitação. Farmorubicina* RD pode ser utilizada em associação a outros agentes antitumoriais, mas não se recomenda que seja misturada com outros fármacos na mesma seringa (vide item 6. Interações Medicamentosas).

MEDIDAS DE PROTEÇÃO

As seguintes recomendações de proteção devem ser seguidas devido à natureza tóxica desta substância: o pessoal deve ser treinado quanto às boas práticas para reconstituição e manipulação; as profissionais grávidas não devem trabalhar com este 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.

DOSE OMITIDA

Como Farmorubicina* RD é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar, 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

Estudos Clínicos: foram feitos muitos estudos clínicos com Farmorubicina* RD (cloridrato de epirrubicina), administrada convencionalmente e em altas doses em diferentes indicações. Estão listadas a seguir reações adversas sérias relatadas durante os estudos: *Infecções e infestações:* infecções; *Neoplasma benigno e maligno:* leucemia linfocítica e mielogênica agudas; *Sanguíneo e linfático:* anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, neutropenia, leucopenia; *Metabólico e nutricional:* anorexia; *Oculares:* conjuntivite/queratite; *Cardíacos:* falência cardíaca congestiva, taquicardia ventricular, bloqueio AV, bloqueio de ramo, bradicardia; *Vasculares:* ondas de calor, tromboembolismo; *Gastrintestinais:* náusea/vômito, mucosite/estomatite, diarreia; *Pele e tecido subcutâneo:* alopecia, toxicidade local, rash/coceira, alterações na pele; *Sistema reprodutivo e mamários:* amenorreia; *Geral e condições no local da administração:* mal estar/astenia, febre; *Laboratoriais:* reduções assintomáticas na fração da ejeção ventricular, alteração no nível da transaminase.

Experiência Pós-Comercialização: *Infecções e infestações:* sepse, pneumonia; *Sistema Imunológico:* anafilaxia; *Metabólico e nutricional:* desidratação, hiperuricemias; *Vasculares:* choque, hemorrágia, embolismo arterial, tromboflebite, flebite; *Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:* embolia pulmonar; *Gastrintestinais:* erosões, ulcerações, sensação de dor ou queimação, hemorrágia, hiperpigmentação da mucosa oral; *Pele e tecido subcutâneo:* eritema, rubor, hiperpigmentação da pele e unhas, fotossensibilidade, hipersensibilidade da pele irradiada (*radiation-recall reaction*), urticária; *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).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Superdose aguda com epirrubicina resultará em mielossupressão grave (principalmente leucopenia e trombocitopenia), efeitos tóxicos gastrintestinais (principalmente mucosite) e complicações cardíacas agudas. Pode-se esperar que doses únicas muito altas de epirrubicina causem degeneração miocárdica 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 tardia tem sido observada com antraciclinas até 6 meses após a superdosagem. Os pacientes devem ser observados atentamente e, caso surjam sinais de insuficiência cardíaca, devem ser tratados com os esquemas convencionais.

Em caso de intoxicação 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	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 LIQ INJ CT FA VD INC 50 MG PO LIQ 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	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 LIQ INJ CT FA VD INC 50 MG PO LIQ INJ CT FA VD INC