

cloridrato de epirrubicina
Accord Farmacêutica Ltda
Solução injetável
2 mg/mL

cloridrato de epirrubicina

Medicamento Genérico – Lei nº. 9.787, de 1999.

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Cloridrato de epirrubicina

Solução injetável

APRESENTAÇÕES

Cloridrato de epirrubicina solução injetável estéril 2 mg/ml é apresentado em embalagem contendo 1 frasco de vidro de 5 ml (10 mg), 10 ml (20 mg) ou 25 ml (50 mg).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL POR VIA INTRAVENOSA OU INTRAVESICAL (vide item 6. Como devo usar este medicamento?)

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco de 10 mg contém:

Cloridrato de epirrubicina.....2 mg/mL

Excipientes.....q.s.p. 5 mL

Excipientes: ácido clorídrico 37% (para ajuste de pH), cloreto de sódio, água para injetáveis.

Cada frasco de 20 mg contém:

Cloridrato de epirrubicina.....2 mg/mL

Excipientes.....q.s.p. 10 mL

Excipientes: ácido clorídrico 37% (para ajuste de pH), cloreto de sódio, água para injetáveis.

Cada frasco de 50 mg contém:

Cloridrato de epirrubicina.....2 mg/mL

Excipientes.....q.s.p. 25 mL

Excipientes: ácido clorídrico 37% (para ajuste de pH), cloreto de sódio, água para injetáveis.

II. INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

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

Cloridrato de epirrubicina por instilação intravesical (administração gota a gota dentro da bexiga) é indicado no tratamento dos carcinomas superficiais da bexiga (câncer não invasivos) e na profilaxia (prevenção) das recidivas (retorno do câncer) após ressecção transuretral (cirurgia de bexiga realizada pela uretra).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Cloridrato de epirrubicina é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade (alergia) à epirrubicina ou à qualquer outro componente da fórmula, outras antraciclinas ou antracenedionas.

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

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

Cloridrato de epirrubicina deve ser administrado apenas sob supervisão de médicos especialistas com experiência em terapia citotóxica.

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

Embora o tratamento com altas doses de cloridrato de epirrubicina (por exemplo, ≥ 90 mg/m² a cada 3 a 4 semanas) cause efeitos adversos geralmente semelhantes àqueles vistos com doses padrão (< 90 mg/m² a cada 3 a 4 semanas), a gravidade da neutropenia e da estomatite/mucosite (inflamação da mucosa dos órgãos do aparelho digestivo) pode ser maior. O tratamento com altas doses de cloridrato de epirrubicina requer atenção especial para possíveis complicações clínicas devido à mielossupressão (mau funcionamento da medula óssea) acentuada.

Função Cardíaca

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

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

Eventos tardios: cardiotoxicidade (toxicidade do coração) tardia, geralmente surge no final do tratamento com cloridrato de epirrubicina ou 2 a 3 meses após o término do tratamento, porém, eventos tardios (muitos meses ou anos após o término do tratamento) também foram relatados. Cardiomiopatia (alteração no músculo do coração) tardia manifesta-se pela redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FVE – volume de sangue que sai do coração) e/ou sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC – incapacidade do coração de bombear a quantidade adequada de sangue) como dispneia (falta de ar), edema pulmonar (acúmulo de líquidos nos pulmões), edema (inchaço), cardiomegalia (aumento do coração) e hepatomegalia (aumento do fígado), oligúria (diminuição da produção de urina), ascite (acúmulo de líquido dentro do abdome), efusão pleural (líquido nas pleuras), e ritmo de galope (tipo de arritmia). ICC com risco à vida é a forma mais grave de cardiomiopatia induzida por antraciclinas e representa a toxicidade dose limitante cumulativa do fármaco.

O risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva aumenta rapidamente com dose cumulativa total acima de 900 mg/m² de cloridrato de epirrubicina. Esta dose só deve ser excedida com extrema cautela.

A função cardíaca deve ser avaliada antes do tratamento e deve ser monitorada durante a terapia para minimizar o risco de ocorrência de insuficiência cardíaca. O risco pode ser diminuído através do monitoramento regular da FVE 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 FVE) inclui angiografia com radionucleotídeo (AR) ou ecocardiograma (ECO). A avaliação cardiológica com ECG, uma varredura AR ou um ECO é recomendável, principalmente em pacientes com fatores de risco para cardiotoxicidade aumentado. Determinações repetidas por AR ou ECO de FVE devem ser realizadas, particularmente com mais altas, doses cumulativas de antraciclina. 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 epirrubicina deve ser excedida apenas com extrema cautela.

Fatores de risco para toxicidade cardíaca (toxicidade do coração) incluem doença cardiovascular (do coração e dos vasos sanguíneos) ativa ou não, radioterapia prévia ou concomitante em região mediastinal/pericárdica (no centro do tórax e ao redor do coração), terapia prévia com outras antraciclinas ou antracenedionas, e uso concomitante de outros fármacos com capacidade de reduzir a contratilidade cardíaca ou medicamentos cardiotoxícos (por ex: trastuzumabe). As antraciclinas, incluindo a FarmorubicinaTM CS, não devem ser administradas em combinação com outros agentes cardiotoxícos a menos que a função cardíaca do paciente seja monitorada rigorosamente (vide “Interações Medicamentosas”). Pacientes recebendo

BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

antraciclina após a interrupção do tratamento com outros agentes cardiotoxicos, especialmente aqueles com meias-vidas longas, tais como trastuzumabe, podem ter um risco aumentado de desenvolver cardiotoxicidade. A meia-vida reportada do trastuzumabe é variável. O trastuzumabe pode persistir na circulação por até 7 meses. Portanto, quando possível, os médicos devem evitar a terapia baseada em antraciclina por até 7 meses após a interrupção do tratamento com trastuzumabe. Se as antraciclina forem utilizadas antes deste tempo, recomenda-se monitoramento cuidadoso da função cardíaca.

O monitoramento da função cardíaca deve ser particularmente rigoroso 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 do cloridrato de epirrubicina e outras antraciclina ou antracenedionas é aditiva.

Toxicidade Hematológica (do sangue)

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

Leucemia secundária

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

Gastrintestinal

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

Função Hepática

A principal via de eliminação do cloridrato de epirrubicina é o sistema hepatobiliar (relacionado à bile). Os níveis de bilirrubina sérica total (níveis de bilirrubina no sangue) e de aspartato transaminase (TGO – enzima do fígado) devem ser

BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

avaliados antes e durante o tratamento com cloridrato de epirrubicina. Pacientes com bilirrubina ou TGO elevado podem apresentar *clearance* (excreção) mais lento do fármaco, com um aumento da toxicidade geral. Doses mais baixas são recomendadas nesses pacientes (vide item 6. Como devo usar este medicamento?). Pacientes com insuficiência hepática grave (prejuízo grave da função do fígado) não devem receber cloridrato de epirrubicina (vide item 3. Quando não devo usar este medicamento?).

Função Renal (dos rins)

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

Efeitos no Local de Infusão

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

Extravasamento

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

Outros

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

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

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

Efeitos Imunossupressores/Aumento da Suscetibilidade a Infecções

A administração de vacinas “vivas” ou vacinas “vivas-atenuadas” em pacientes imunocomprometidos (com diminuição da função do sistema de defesa do organismo) por agentes quimioterápicos (que combatem cânceres) incluindo cloridrato de epirrubicina podem resultar em infecções graves ou fatais. A utilização de vacina “viva” deve ser evitada em pacientes

BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

recebendo cloridrato de epirrubicina. 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 (dentro da bexiga)

A administração de cloridrato de epirrubicina pode produzir sintomas de cistite química (tais como, disúria (dificuldade e dor para urinar), poliúria (aumento da quantidade de urina), noctúria (aumento da frequência urinária à noite), estrangúria (constricção da uretra causando eliminação lenta e dolorosa da urina), hematúria (sangue na urina), desconforto vesical (na bexiga), necrose da parede vesical e constricção da bexiga. É necessária atenção especial para problemas de cateterização (quando se coloca um cateter) por ex., obstrução uretral devido a tumores intravesicais de grande volume.

Fertilidade, gravidez e lactação

Prejuízo na Fertilidade

O cloridrato de epirrubicina pode induzir dano cromossômico em espermatozóides humanos. Homens submetidos a tratamento com cloridrato de epirrubicina devem utilizar métodos contraceptivos (para evitar gravidez) efetivos. O cloridrato de epirrubicina pode causar amenorréia (ausência de menstruação) ou menopausa prematura em mulheres pré-menopáusicas (antes da idade característica para o aparecimento da menopausa).

Uso durante a Gravidez

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

Dados experimentais em animais sugerem que o cloridrato de epirrubicina pode causar dano fetal quando administrada a mulheres grávidas. Caso o cloridrato de epirrubicina seja utilizado 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 o cloridrato de epirrubicina deve ser utilizado durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto.

Uso durante a Lactação

Não se sabe se o cloridrato de epirrubicina é excretado 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 pelo cloridrato de epirrubicina, as mães devem interromper o aleitamento antes de receber esse medicamento.

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

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

O efeito do cloridrato de epirrubicina na habilidade de dirigir e operar máquinas ainda não foi sistematicamente avaliado.

Interações Medicamentosas

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

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

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

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

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

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

O cloridrato de epirrubicina deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Descartar devidamente qualquer solução não utilizada.

A coloração do produto Cloridrato de Epirrubicina em transição da temperatura refrigerada para temperatura ambiente pode ser alterada.

Manter o produto dentro da caixa até o momento de sua utilização.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características do produto: solução vermelha límpida.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

Cloridrato de epirrubicina não é ativa quando administrada por via oral e não deve ser injetada por via intramuscular ou intratecal.

Administração intravenosa (IV)

A dose total de cloridrato de epirrubicina 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.

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

Regime de Dose Inicial Padrão

Como agente único a dose inicial padrão recomendada de cloridrato de epirrubicina, em adultos, por ciclo é 60 a 120 mg/m² da área de superfície corpórea. A dose inicial padrão recomendada de cloridrato de epirrubicina quando usada como componente da terapia adjuvante em pacientes com câncer de mama linfonodo positivo (com comprometimento dos gânglios da axila) é 100 a 120 mg/m². A dose total inicial padrão por ciclo deve ser administrada como dose única ou dividida em 2 a 3 dias sucessivos. Após recuperação das toxicidades induzidas pelo medicamento (particularmente depressão da medula óssea e estomatite), os ciclos podem ser repetidos a cada 3 a 4 semanas. Caso o cloridrato de epirrubicina seja utilizado em combinação com outros medicamentos citotóxicos com toxicidade potencialmente somatória, a dose recomendada por ciclo deve ser reduzida.

Regime de Altas Doses Iniciais

Elevadas doses de cloridrato de epirrubicina podem ser utilizadas no tratamento do câncer de mama e de pulmão. Como agente único à dose recomendada por ciclo em adultos é de até 135 mg/m² 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/m² e deve ser administrada no primeiro dia, a cada 3 ou 4 semanas.

Modificação da Dose

BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

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

Disfunção Hepática: redução de dose é recomendada nos pacientes com os seguintes valores bioquímicos:

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

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

Administração intravesical (dentro da bexiga urinária)

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

Carcinoma Superficial da Bexiga

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

Ciclo de 4 a 8 Semanas Seguido por Instilação Mensal: recomendam-se instilações semanais de 50 mg (em 25-50 mL de solução salina) por 8 semanas após a ressecção transuretral (RTU- retirada parcial ou total da próstata pela uretra), 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

Cloridrato de epirrubicina não deve ser misturado com outros medicamentos. O contato com qualquer outra solução de pH alcalino (pH acima de 7) deve ser evitado, pois isso resultará em hidrólise (destruição) do cloridrato de epirrubicina.

Cloridrato de epirrubicina não deve ser misturado com heparina devido à incompatibilidade química que pode resultar em precipitação (formação de acúmulo sólido) quando os fármacos estão em determinada proporção.

Cloridrato de epirrubicina pode ser utilizado em associação com outros agentes antitumorais, mas não se recomenda que seja misturada com outros fármacos na mesma seringa.

Medidas de proteção

BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

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 cloridrato de epirrubicina deve utilizar vestuário de proteção: óculos, avental, luvas e máscaras descartáveis;
- uma área designada deve ser definida para reconstituição (de preferência sob um 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;
- em caso de contato com o(s) olho(s), segure e mantenha levantada a pálpebra do(s) olho(s) afetado(s) e lave com jato de água em quantidade abundante por, pelo menos, 15 minutos. Procure, então, avaliação médica;
- sempre lave as mãos após a remoção das luvas.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

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

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

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

Estão listadas a seguir reações adversas sérias relatadas durante os estudos clínicos com cloridrato de epirrubicina. Também estão incluídos dados de estudo pós-comercialização.

Reação Muito Comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecção, conjuntivite (inflamação ou infecção da membrana que cobre o olho), anemia (diminuição da quantidade de células vermelhas do sangue: hemácias), leucopenia (redução de células de defesa no sangue), neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: neutrófilos), trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas), queratite, ondas de calor, flebite* (inflamação da veia), náusea (enjoo), vômito, estomatite (inflamação da mucosa da boca), inflamação da mucosa, diarreia, alopecia (perda de cabelo), toxicidade da pele, amenorreia, mal estar, piroxia* (febre), transaminases (enzimas do fígado) anormais, cistite (inflamação da bexiga) química*.

Reação Comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): neutropenia febril, diminuição do apetite, taquicardia ventricular, bloqueio atrioventricular, bloqueio de ramo, bradicardia (diminuição dos batimentos cardíacos), insuficiência cardíaca congestiva (incapacidade do coração bombear a quantidade adequada de sangue), hemorragia* (perda excessiva de sangue), rubor* (vermelhidão), dor gastrointestinal*, erosão gastrointestinal*, úlcera gastrointestinal*, exantema (erupção cutânea), prurido (coceira), pigmentação das unhas*, distúrbio da pele, hiperpigmentação da pele*, calafrios*, redução na fração da ejeção.

Reação Incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): sepse*, pneumonia*, leucemia mieloide aguda (tipo de câncer no sangue), leucemia linfótica aguda, desidratação (perda excessiva de água e sais minerais do organismo), embolia, embolia arterial*, tromboflebite* (inflamação da veia com formação de coágulos), embolia pulmonar* (entupimento de uma veia do pulmão por um coágulo), hemorragia gastrointestinal*, urticária* (alergia da pele), eritema (vermelhidão), astenia (fraqueza).

Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir de dados disponíveis): reação anafilática*, hiperuricemia* (aumento do ácido úrico no sangue), choque*, desconforto abdominal, pigmentação bucal*, reação de fotossensibilidade*, cromatúria (coloração anormal da urina), fenômeno de recordação* (Hipersensibilidade da pele irradiada por reação de recordação da radiação).

*Reações relatadas no período pós-comercialização.

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

Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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

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

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

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

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

BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

III. DIZERES LEGAIS

MS - 1.5537.0015

Farm. Resp.: Dra. Jarsonita Alves Serafim – CRF-SP nº 51.512

Fabricado por: : **Intas Pharmaceuticals Limited**, Ahmedabad-380 054, India.

Importado por: **Accord Farmacêutica Ltda.**

Av. Guido Caloi, 1985 – G.01 – Santo Amaro – São Paulo/SP

CNPJ: 64.171.697/0001-46

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 15/07/2016.

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)

0800 723 9777

www.accordfarma.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|--|--|---------------|---------|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 05/06/2013 | 0445340/13-9 | 10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Todos os itens | VP VPS | 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 5 ML 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 10 ML 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 25 ML |
| 18/12/2013 | 1063270/13-1 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Dizeres legais | VP VPS | 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 5 ML 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 10 ML 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 25 ML |
| 15/05/2015 | 0429055/15-1 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | <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 - Resultados de eficácia - Como devo usar este medicamento? | VP VPS | 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 5 ML 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 10 ML 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 25 ML |
| 16/09/2016 | 2292829/16-4 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | <p>Atualização conforme Bula Padrão:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quais os males que esse medicamento pode me causar? / Reações Adversas <p>Dizeres Legais (alteração de Farmacêutico Responsável)</p> | VP VPS | 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 5 ML 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 10 ML 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 25 ML |
| 19/12/2018 | 0071893/19-9 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | <p>Alteração em adequação à exigência;</p> <p>Dizeres Legais (alteração de Farmacêutico Responsável)</p> | VP VPS | 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 5 ML 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 10 ML 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 25 ML |

BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

| | | | | | | | | | |
|------------|---|---|------------|--------------|---|------------|---|-----------|---|
| xx/xx/2019 | - | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 24/04/2013 | 0335334/13-6 | - Inclusão de novo local de fabricação aprovada na resolução-re nº 3.455, de 20 de dezembro de 2018. | 20/12/2018 | - Inclusão de novo local de fabricação - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Advertências e precauções - Reações adversas | VP VPS | 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 5 ML 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 10 ML 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 25 ML |
| 26/01/2021 | - | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | Reação adversa Adequação a RDC 406/20 | VPS | 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 5 ML 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 10 ML 2 MG/ML SOL INJ IV CT FR VD INC X 25 ML |