

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

Nome comercial: cloridrato de epirrubicina

Nome genérico: cloridrato de epirrubicina

APRESENTAÇÕES

Cloridrato de epirrubicina solução injetável estéril 2 mg/mL em embalagens 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

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém o equivalente a 2 mg de cloridrato de epirrubicina.

Excipientes: ácido clorídrico 37%, cloreto de sódio, água para injetáveis.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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. Cloridrato de epirrubicina 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 Câncer de Bexiga

Estudos de Fase II de agente único por via intravenosa incluíram o de Fossa *et al* que observou 5 (15%) respostas em 33 pacientes avaliáveis tratados com 90 mg/m² e o de Gad-El-Mawla *et al* que tratou 31 pacientes com 120 mg/m² como terapia neoadjuvante em tumores ressecáveis posteriormente tratados com cirurgia. Estudos de quimioterapia em combinação por via intravenosa foram relatados por Robert *et al* que observaram 9 (64%) respostas em 14 pacientes tratados com 50 mg/m² de epirrubicina, 70 mg/m² de cisplatina, 40 mg/m²/dia (Dias 8 e 15) de metotrexato com ácido folínico também administrado em doses de 15 mg a cada 6 h x 4 doses a partir de 24 horas após o metotrexato. Um estudo relatado por Rassweiler *et al* demonstrou uma taxa de resposta de 72% em 58 pacientes avaliáveis. As respostas incluíram 52% de

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

CR e a duração média das respostas ultrapassou 18 meses.

Um estudo multicêntrico de Fase II de epirrubicina foi realizado por Jones *et al* em pacientes com câncer de células transicionais da bexiga recorrente ou metastático, mensurável ou avaliável. Foi observada uma taxa de resposta objetiva de 28% (uma remissão completa e nove parciais) em um grupo avaliável de 36 pacientes (intervalo de confiança de 15%-45%). Dessa forma, a epirrubicina demonstrou ser um agente ativo no carcinoma de células transicionais da bexiga, com um papel como agente único para tratamento paliativo. Também pode ser útil em regimes de combinação para tratamento mais agressivo.

Um estudo de Fase II foi realizado por Tsavaris *et al* com a aplicação de um regime que incorpora metotrexato, paclitaxel, epirrubicina e carboplatina (M-TEC) no câncer de bexiga avançado, essencialmente como um regime semelhante a M-VAC, pela substituição de cisplatina por carboplatina, doxorubicina por epirrubicina e vimblastina por paclitaxel como tratamento de primeira linha para carcinoma de células transicionais (TCC) e apresentou os resultados sobre eficácia e toxicidade do regime. Todos os pacientes foram avaliáveis quanto à resposta, com 24/40 respondedores [taxa de resposta (RR) de 60%]; 10/40 (25%) com resposta completa (CR), 14/40 (35%) com resposta parcial (PR). Melhora sintomática foi observada em 50% dos pacientes. A duração mediana da resposta foi de 22 (14-32) semanas, o tempo até a progressão (TTP) mediana foi de 33 (12-44) semanas, e a sobrevida mediana foi de 56 (20-84) semanas. A combinação M-TEC teve uma taxa de resposta satisfatória com toxicidade aceitável no câncer urotelial avançado.

A instilação em dose única ou em regime de múltiplas doses de epirrubicina na bexiga após a ressecção de tumores superficiais resultou em taxas de recorrência semelhantes e tempo semelhante à recorrência. Todos os pacientes haviam se submetido a uma ressecção completa de tumor da bexiga e foram randomizados para 3 grupos diferentes: Grupo A (n = 55) recebeu uma dose única de epirrubicina 50mg diluído em 50ml de solução salina instilada imediatamente após a ressecção; Grupo B (n = 59) recebeu a mesma dose de epirrubicina a partir de 1 a 2 semanas após a ressecção e recebeu instilação semanal durante 8 semanas, seguida de 10 doses mensais. Grupo C não recebeu nenhum tratamento (n = 54). As taxas de recorrência foram 24%, 25%, e 52%, nos grupos A, B e C respectivamente. As taxas de progressão foram de 5,5%, 3,4% e 9,3%, nos grupos A, B e C respectivamente. Com o acompanhamento de 16 a 49 meses, esse estudo mostrou eficácia semelhante para o tratamento com a instilação em dose única versus a instilação de múltiplas doses de epirrubicina.

A administração intravesical de epirrubicina 50mg por semana durante 8 semanas ou de 50 a 80 mg por dia durante 3 dias consecutivos foi eficaz para o tratamento do câncer superficial de bexiga, produzindo taxas de resposta de 55% a 60%. No entanto, a toxicidade, especialmente cistite química e bacteriana, foi frequente e a duração da resposta foi curta (5 a 6 meses).

A administração profilática de epirrubicina intravesical (50mg uma vez por semana durante um mês, e em seguida, uma vez por mês) foi eficaz na redução da recorrência de tumores superficiais de bexiga.

Câncer de Mama

Foi investigada se a adição de capecitabina a um regime adjuvante que contém um taxano, uma antraciclina e ciclofosfamida melhora a evolução no câncer de mama inicial. Mulheres com câncer de mama linfonodo axilar- positivo ou linfonodo-negativo de alto risco foram randomizadas para receber três ciclos de docetaxel e capecitabina (TX) seguido por três ciclos de ciclofosfamida, epirrubicina e capecitabina (CEX; n = 753), ou três ciclos de docetaxel (T) seguido por três

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

ciclos de ciclofosfamida, epirrubicina e fluorouracil (CEF; n = 747). O objetivo primário era sobrevida livre de recorrência (RFS). Durante um período de acompanhamento mediano de 59 meses, ocorreram 214 eventos de RFS (recorrências locais ou à distância ou mortes; TX/CEX, n = 96; T/CEF, n = 118). A RFS não foi significativamente diferente entre os grupos (razão de risco [HR], 0,79; CI de 95%, 0,60 a 1,04; P = 0,087; RFS em 5 anos, 86,6% para TX/CEX vs. 84,1% para T/CEF). A adição de capecitabina a um regime que contém docetaxel, epirrubicina e ciclofosfamida não melhorou de forma significativa a RFS em comparação com um regime semelhante sem capecitabina.

Foi constatado que a terapia primária com trastuzumabe concomitante mais paclitaxel- fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC) para câncer de mama HER2-positivo na prática cotidiana é altamente eficaz e segura, com resposta patológica completa (pCR) de 61,4%.

A eficácia de radio (RT) e quimioterapia (CT) concomitantes no contexto pré-operatório foi avaliada em um estudo de Fase II para câncer de mama (BC) não metastático e operável, não elegível para cirurgia conservadora da mama (BCS) inicial. De 2001 a 2003 foram incluídas 59 mulheres. A CT consistiu em quatro ciclos de 5-FU, 500 mg/m²/d, infusão contínua (d1–d5), e vinorelbina, 25 mg/m² (d1 e d6). O tratamento adjuvante consistiu em uma dose de reforço de 16 Gy no leito tumoral após BCS, FEC (quatro ciclos de fluorouracil 500 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m² e epirrubicina 100 mg/m², d1; d21) para pN1-3 e hormonioterapia para BC receptor hormonal positivo. A taxa de resposta patológica completa na mama foi de 27%. BCS foi realizada em 41 (69%) pacientes. A sobrevida global e a sobrevida livre de doença à distância em 5 anos foram de 88% [CI de 95%, 80–98] e 83% [CI de 95%, 74–93], respectivamente, enquanto o controle locorregional e o controle local foram de 90% [CI de 95%, 82–97] e 97% [CI de 95%, 92–100].

A eficácia da quimioterapia neoadjuvante com docetaxel (75 mg/m² 1x/3sem) seguido por 5-fluorouracil 500 mg/m², epirrubicina 100 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² 1x/3sem foi avaliada em um estudo de Fase II multicêntrico, aberto e de braço único em pacientes com câncer de mama em estágio inicial. Das 132 pacientes avaliáveis quanto à resposta patológica, 23% (intervalo de confiança de 95%, 16–31%) apresentaram resposta patológica completa e 6% (intervalo de confiança de 95%, 3–12%) tiveram resposta patológica perto de completa (algumas células tumorais remanescentes), resultando em uma taxa de resposta patológica quase completa de 29% (intervalo de confiança de 95%, 21–37%). A taxa de resposta clínica após o regime inicial com docetaxel foi de 64%. A taxa de resposta clínica global após conclusão da terapia com 5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida foi de 79%. Foi constatado que oito ciclos de quimioterapia neoadjuvante com docetaxel seguido por 5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida são toleráveis e resultaram em altas taxas de resposta patológica completa e cirurgia conservadora da mama.

Um estudo randomizado de Fase III foi realizado para comparar as taxas de resposta patológica completa (pCR) do câncer de mama inicial (EBC) após tratamento neoadjuvante com epirrubicina - docetaxel (ED) ± capecitabina (C), e avaliou a adição de trastuzumabe em tumores HER2-positivo. Pacientes com câncer de mama invasivo (exceto T4d) foram randomizadas para receber seis ciclos de 3 semanas de ED (ambos 75 mg/m²) ± C (1000 mg/m², duas vezes ao dia, dias 1–14). Pacientes com doença HER2-positivo foram posteriormente randomizadas para receber trastuzumabe (8 mg/kg, em seguida 6 mg/kg a cada 3 semanas) ou não. Quinhentas e trinta e seis pacientes (18-70 anos) foram randomizadas para ED (n = 266) ou EDC (n = 270); 93 pacientes foram posteriormente randomizadas para trastuzumabe (n = 44) ou não (n = 49). A taxa de pCR aumentou significativamente com EDC (23,0% versus 15,4% para ED, P = 0,027) e aumentou de forma não significativa com trastuzumabe (38,6% para EDC versus 26,5% para ED, P = 0,212). As taxas de envolvimento de linfonodo axilar na

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

cirurgia e de conservação da mama melhoraram com EDC *versus* ED, mas não de forma significativa; a adição de trastuzumabe não teve maior impacto. Esses achados mostraram que a adição de C a um regime neoadjuvante à base de taxano/antraciclina foi uma opção de tratamento viável, segura e eficaz, com a incorporação de trastuzumabe na doença HER2-positivo.

Os autores investigaram a eficácia de trastuzumabe (T) ou lapatinibe (L) com quimioterapia neoadjuvante (epirrubicina mais ciclofosfamida) e biomarcadores específicos de eficácia. Pacientes (N=102) com câncer de mama HER2-positivo em estágios I–III foram randomizadas para receber epirrubicina (E) mais ciclofosfamida

(C) x 4 ciclos seguido por docetaxel (D) mais T (EC-DT) ou L (EC-DL). O objetivo primário era pCR. A idade mediana era de 48 anos, 56% estavam na pré-menopausa e 58% tinham tumores receptor de estrogênio (ER)- positivo. A resposta patológica completa na mama foi de 52,1% (CI de 95%: 38,0-66,2%) para EC-DT e 25,5% (CI de 95%: 13,5–37,5%) para EC-DL (p=0,0065). A resposta patológica completa na mama e na axila foi de 47,9% para EC-DT e 23,5% para EC-DL (p=0,011). EC-DT exibiu maior eficácia e menor toxicidade do que EC-DL.

Câncer de Mama Avançado/Metastático

Um estudo de Fase III foi realizado em pacientes com câncer de mama metastático (MBC) para avaliar o efeito de dobrar a intensidade da dose de epirrubicina sobre a taxa de resposta e a sobrevida. Quatrocentas e cinquenta e seis pacientes foram randomizadas para receber epirrubicina 100 mg/m² ou 50 mg/m² em combinação com 5-FU (500 mg/m²) e ciclofosfamida (500 mg/m²) (FEC 100 *vs.* FEC 50) IV, a cada 21 dias, por no máximo seis ciclos (oito em caso de CR). Das 456 pacientes, 390 foram avaliáveis quanto à eficácia. Resposta objetiva (CR + PR) foi observada em 57% (FEC 100) *vs.* 41% (FEC 50) das pacientes avaliáveis (p = 0,003). A taxa de CR foi mais alta no braço de FEC 100 (12% *vs.* 7%, p = 0,07). FEC 100 proporcionou taxas de resposta significativamente mais altas em pacientes com localização visceral (50% *vs.* 34%, P = 0,011) e em pacientes com mais de dois locais de órgãos metastáticos (64% *vs.* 37%, p = 0,001). O tempo até a progressão mediano (7,6 *vs.* 7 meses) e a sobrevida global mediana (18 meses *vs.* 17 meses) foram semelhantes. Esse estudo demonstrou que FEC com epirrubicina a 100 mg/m² podem ser administradas por ciclos repetidos sem suporte de medula óssea com toxicidade aumentada, embora aceitável, e com aumento significativo do efeito antitumoral.

O tratamento sob medida com epirrubicina e paclitaxel (ET) e epirrubicina, paclitaxel e capecitabina (TEX) ajustado quanto à toxicidade demonstrou eficácia semelhante em termos de sobrevida livre de progressão (PFS), sobrevida global (OS) e resposta global (OR). No entanto, a adição de capecitabina a epirrubicina e paclitaxel como tratamento de primeira linha no câncer de mama metastático não se traduziu na melhora clinicamente relevante da evolução.

Terapia adjuvante de pacientes com câncer de mama inicial:

Dois estudos randomizados, multicêntricos e abertos avaliaram o uso do cloridrato de 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). O estudo MA-5 avaliou a dose de 120 mg/m² de cloridrato de epirrubicina por ciclo em combinação com a ciclofosfamida e com a fluoruracila (esquema denominado CEF-120). Esse estudo randomizou mulheres pré-menopáusicas e peri-menopáusicas com um ou mais linfonodos positivos para o esquema de CEF-120 contendo cloridrato de epirrubicina ou para o esquema CMF. O estudo

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

GFEA-05 avaliou o uso de 100 mg/m² de cloridrato 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 desfecho 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 ocultadas 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

	Grupos de Tratamento	Agente	Esquema
MA-5* n=716	CEF-120 (total, 6 ciclos)** n=356	ciclofosfamida cloridrato de epirrubicina fluoruracila	75 mg/m ² VO, dias 1 a14, a cada 28 dias 600 mg/m ² IV, dias 1 e 8, a cada 28 dias 500 mg/m ² IV, dias 1 e 8, a cada 28 dias
	CMF (total, 6 ciclos) n=360	ciclofosfamida metotrexato fluoruracila	100 mg/m ² VO, dias 1 a14, a cada 28 dias 40 mg/m ² IV, dias 1 e 8, a cada 28 dias 600 mg/m ² IV, dias 1 e 8, a cada 28 dias
GFEA-05*** n=565	FEC-100 (total, 6 ciclos) n=276	fluoruracila cloridrato de 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-	fluoruracila cloridrato de 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
* Em mulheres submetidas a lumpectomia, a radioterapia na mama deveria ser administrada após o término da quimioterapia do estudo.			
** As pacientes também receberam antibioticoterapia profilática com sulfametoxazol-trimetoprima- ou fluorquinolona durante o período da quimioterapia.			
*** 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. No estudo GFEA-05, a idade média era 51 anos e aproximadamente metade das pacientes eram pós-menopáusicas. Cerca de 17% da população do estudo apresentavam 1 a 3 nódulos positivos e 80% das pacientes apresentavam

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

≥ 4 linfonodos envolvidos. As características demográficas e do tumor foram bem balanceadas entre os braços de tratamento de cada estudo.

Os desfechos 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 desfechos 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 cloridrato de epirrubicina (CEF-120) apresentou SLR significativamente mais longa do que a terapia com CMF (as estimativas de 5 anos foram de 62% vs. 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 cloridrato de epirrubicina no esquema CEF-120 do que para o esquema com CMF (estimativa de 5 anos de 77% vs. 70%; logrank estratificado para sobrevida global $p = 0,043$; logrank não estratificado $p = 0,13$). A redução estimada do risco de morte foi de 29% em 5 anos.

No Estudo GFEA-05, as pacientes tratadas com um regime com doses maiores de cloridrato 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 anos. 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.

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. No Estudo GFEA-05, uma melhora na SLR e na SG foi observada tanto em mulheres pré-menopáusicas como nas pós-menopáusicas tratadas com FEC-100 comparado com FEC- 50.

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

	Estudo MA-5		Estudo GFEA-05	
	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 logrank 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 logrank 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	

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

IC 95% bi-caudal	(0,63, 0,95)		(0,62, 0,99)	
Teste logrank 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 logrank 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 dos nódulos (1-3, 4-10, e > 10 nódulos positivos), tipo de cirurgia inicial (lumpectomia vs. 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 são mostradas nas Figuras 1 e 2 e as do Estudo GFEA-05 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)

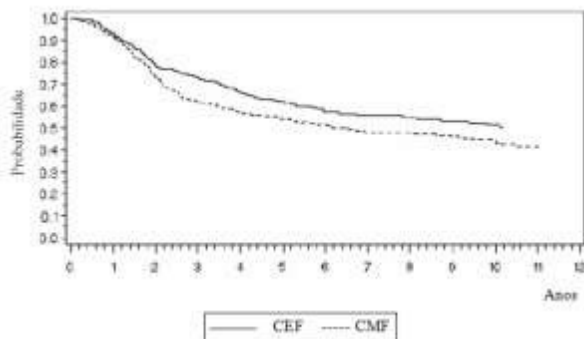


Figura 2. Sobrevida Global no Estudo MA-5

epirrubicina - CTN 068103-999 - 10 anos FU

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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

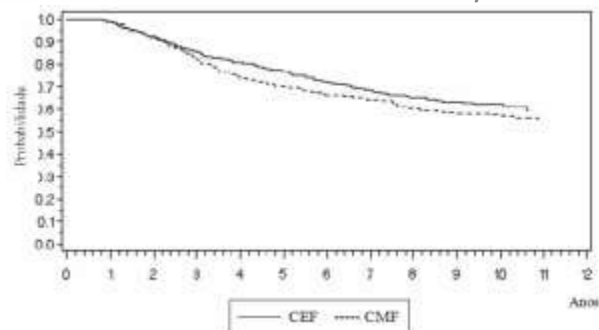


Figura 3. Sobrevida Livre de Recidiva no Estudo GFEA-05

epirrubicina - GFEA-05 - 10 anos FU

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

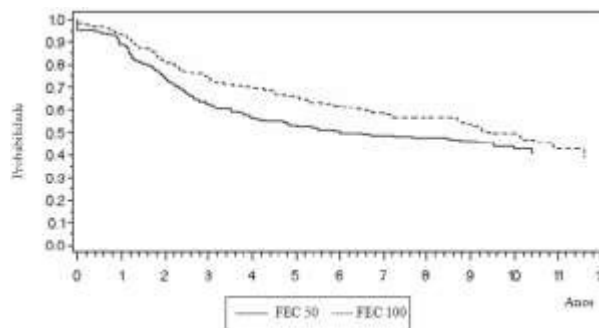
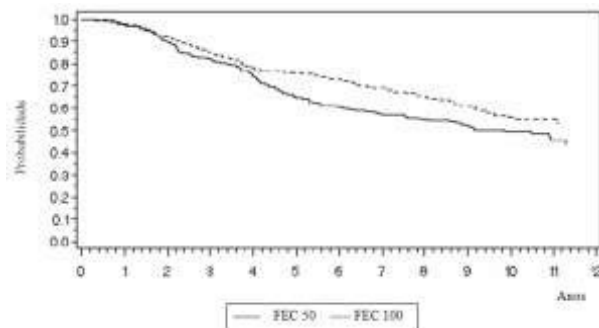


Figura 4. Sobrevida

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



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

Câncer Gastroesofágico

A eficácia da epirrubicina administrada como agente único foi demonstrada nos estudos de Fase II abaixo no tratamento de carcinoma gástrico. Scarffe *et al* observaram 4 (17%) respostas em 24 pacientes tratados com 75 mg/m² de epirrubicina. Cazap *et al* observaram 5 (22%) respostas em 23 pacientes que utilizaram a mesma dose. Sakata *et al* observaram 2 (13%)

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

respostas em 16 pacientes tratados com 20-30 mg/m²/dia x 3 dias, e 3 (20%) respostas em 15 pacientes tratados com 40 a 60 mg/m² 1x/3sem de epirrubicina. Kimura *et al* também relataram um taxa de resposta de 13% em 16 pacientes tratados com 20-30 mg/m²/dia x 2 ou 3 dias de epirrubicina a cada 2 a 3 semanas. Kolaric *et al* trataram 33 pacientes avaliáveis com carcinoma esofágico com uma combinação de radioterapia e epirrubicina. A epirrubicina foi administrada como doses de 50 mg/m² em bolus nos Dias 1, 2, 22 e 23 durante a radioterapia. A taxa de resposta combinada foi de 70% e a duração mediana da resposta ultrapassou nove meses.

A segurança e a eficácia da quimioterapia adjuvante tripla à base de epirrubicina e radioterapia foi avaliada de forma prospectiva no tratamento de adenocarcinoma de estômago ou junção gastroesofágica localmente avançado e submetido à ressecção. Noventa e sete pacientes foram incluídos. O plano de tratamento recomendado era ressecção radical seguida por 1–2 ciclos de quimioterapia adjuvante (ACT), quimiorradioterapia (CRT) pós-operatória e, finalmente, 4–5 ciclos de ACT. Os pacientes foram classificados em dois grupos, dependendo do número de ciclos de ACT: o grupo 1 recebeu 4–6 ciclos (n = 59) e o grupo 2 recebeu 0–3 ciclos (n = 38). Após um acompanhamento mediano de 44 meses, a sobrevida livre de doença (DFS) e a sobrevida global (OS) em 3 anos foram de 66,5% e 69,5% para o grupo 1 e 45,5% e 50% para o grupo 2, respectivamente. Foi constatado que quimiorradioterapia concomitante com quimioterapia adjuvante tripla à base de epirrubicina é viável e tolerável para pacientes com carcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica. Os pacientes podem se beneficiar de mais ciclos de ACT.

Quimioterapia perioperatória com epirrubicina (E), cisplatina (C) e 5-fluorouracil (F) ECF/ECX (capecitabina) demonstrou ser um regime eficaz para todos os pacientes com adenocarcinoma gastroesofágico, com sobrevida mediana de 31,7 meses em uma análise da intenção de tratar.

Câncer de Cabeça e Pescoço

A eficácia da epirrubicina como agente único foi demonstrada em estudos de Fase II. Magee *et al* observaram 5 remissões parciais (PR) em 28 pacientes avaliáveis para uma taxa de resposta de 18% em pacientes tratados com 85 mg/m² de epirrubicina a cada 3 semanas. Shiu *et al* observou 6 PR em 16 pacientes avaliáveis (taxa de resposta de 38%) tratados com 90 mg/m² de epirrubicina a cada 3 semanas.

Paccagnella *et al* relataram os resultados de um estudo randomizado de Fase III em câncer de cabeça e pescoço que testou a combinação de epirrubicina, metotrexato e bleomicina em relação à combinação de cisplatina, metotrexato e bleomicina. Em 32 pacientes avaliáveis tratados com a combinação de epirrubicina, a taxa de resposta foi de 47% (4 CR + 11 PR), e em 19 pacientes avaliáveis tratados com a combinação de cisplatina, a taxa de resposta foi de 31% (6 PR). Toxicidade hematológica Grau ≥ 2 foi de 51% para epirrubicina e 20% para cisplatina. Toxicidade gastrointestinal foi de 12% para epirrubicina e 65% para cisplatina. De modo geral, as taxas de resposta foram semelhantes, a aderência a cada tratamento foi boa e a toxicidade de cada tratamento foi aceitável. Os autores concluíram que a combinação de epirrubicina, metotrexato e bleomicina foi tão eficaz quanto a de cisplatina, metotrexato e bleomicina.

A eficácia e os resultados da quimioterapia neoadjuvante com cisplatina e epirrubicina seguida por quimioterapia com cisplatina concomitante com radioterapia foram avaliados em pacientes com carcinoma nasofaríngeo localmente avançado. Remissão completa e remissão parcial foram obtidas em 87 pacientes (79%) e 23 pacientes (21%), respectivamente. Foi constatado que quimioterapia neoadjuvante seguida por quimiorradioterapia concomitante é um método de tratamento seguro e eficaz para carcinoma nasofaríngeo localmente avançado.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Quimioterapia de indução (IC) que consiste em epirrubicina 75 mg/m² seguida por paclitaxel 175 mg/m² na forma de infusão de 3 h no dia 1 e cisplatina 75 mg/m² no dia 2 a cada 3 semanas, seguido por quimioterapia (CCRT) com paclitaxel 60 mg/m² semanal foi viável e proporcionou respostas completas duradouras de 15% (que aumentaram para 66% após a conclusão da CCRT) na maioria dos pacientes com câncer nasofaríngeo (NPC).

O efeito da combinação de mitomicina, epirrubicina e cisplatina mais fluorouracil e leucovorina (MEPFL) sobre a evolução do carcinoma nasofaríngeo (NPC) locorregional avançado foi avaliado em 111 pacientes. O período de acompanhamento mediano foi de 43 meses. A taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 70% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 60% a 80%; n=111). Para os pacientes que concluíram radioterapia (n = 100), a taxa de controle locorregional em 5 anos foi de 70% (IC de 95%, 55% a 84%) e a taxa de sobrevida livre de metástases à distância foi de 81% (IC de 95%, 73% a 89%). A sobrevida em 5 anos de doença com metástases extensas em linfonodos cervicais (N3) corroborou a eficácia da MEPFL de indução no tratamento primário de NPC avançado.

Vinte pacientes com carcinoma adenoide cístico de cabeça e pescoço avançado ou recorrente foram tratados com epirrubicina em um regime semanal com dose baixa (30 mg/m²/semana) durante oito semanas e, em casos de falta de resposta, um regime a cada 3 semanas com dose alta (> 90 mg/m²). Treze pacientes apresentavam doença locorregional (12 recorrências), sete deles também tinham metástases à distância, e sete apresentavam apenas metástases à distância. Todos tinham doença progressiva documentada, e 17 eram sintomáticos. Duas respostas objetivas de 7,5 e 20 meses foram observadas em pacientes com doença localmente recorrente, e dez pacientes exibiram estabilização da doença. O tempo até a progressão mediano foi de 16 semanas (variação de 2- 250 semanas) e a sobrevida mediana foi de 67 semanas (variação de 13- 272+ semanas), com três pacientes ainda vivos mais de cinco anos após o início da quimioterapia.

Câncer Hepatocelular Primário

Doses de 60 a 90 mg/m² IV a cada 3 semanas de epirrubicina em bolus foram utilizadas nos estudos realizados por Shiu *et al*, Speyer *et al*, Domingo *et al* e Burkes *et al*. Ao todo, 63 pacientes foram tratados e houve 8 (12%) respostas. Nagasue *et al* relataram 8 (15%) respostas em 53 pacientes avaliáveis tratados com 60 a 90 mg/m² de epirrubicina administrada por via intra-arterial em 3 ou mais intervalos mensais. Burkes *et al* usaram uma dose de 30 mg/m²/dia x 3 dias por infusão intra-arterial e observaram 3 (19%) respostas em 16 pacientes. A segurança, a evolução clínica e o dano à artéria hepática após quimioembolização arterial transcater (TACE) com microesferas de polímeros superabsorventes carregadas com epirrubicina (ELM-TACE) foram avaliados em pacientes com carcinoma hepatocelular (HCC) em um único centro do Japão. As taxas de sobrevida global em 1 e 2 anos foram de 73,7 e 59,0%, respectivamente. ELM-TACE demonstrou ser um tratamento seguro e eficaz para HCC irressecável e foi associado a uma baixa frequência de síndrome pós-embolização e dano mínimo à artéria hepática.

A eficácia da quimioembolização arterial transcater (TACE) com diversos medicamentos anticâncer (epirrubicina, cisplatina, mitomicina C, e 5-fluorouracil: grupo Multi) foi comparada à TACE com epirrubicina (grupo EP) para carcinoma hepatocelular (HCC). Nenhuma diferença significativa no perfil de pacientes com HCC foi constatada entre os grupos. Resposta radiográfica, PFS e sobrevida global em 1 e 2 anos dos grupos Multi vs. EP foram 54% vs. 48%, 6,1 meses vs. 8,7

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

meses, e 95% e 65% vs. 85% e 76%, respectivamente, sem nenhuma diferença significativa. TACE com diversos medicamentos anticâncer foi tolerável, mas pareceu não contribuir para um aumento da resposta tumoral global ou da PFS, e induziu anormalidade na artéria hepática estatisticamente significativa em comparação à TACE com epirrubicina. A infusão arterial transcater ultraseletiva (UTI) de epirrubicina utilizando uma emulsão W/O/W para pacientes com carcinoma hepatocelular (HCC) resultou em uma taxa de resposta completa de 100%, com exceção de um paciente que foi submetido a uma hepatectomia após UTI.

As taxas de controle local entre miriplatina e epirrubicina foram comparadas na quimioembolização transarterial (TACE) à base de lipiodol para carcinoma hepatocelular (HCC). Pacientes que foram submetidos à TACE direcionada com miriplatina (47 pacientes, 66 lesões) ou epirrubicina (64 pacientes, 79 lesões) como única terapia foram incluídos. No grupo de epirrubicina, a taxa de controle local foi significativamente mais alta do que no grupo de miriplatina ($P = 0,001$). As taxas de controle local em 6 meses e 1 ano foram de 70,7% e 44,8% para o grupo de miriplatina e 83,4% e 69,2% para o grupo de epirrubicina, respectivamente. A TACE direcionada à base de lipiodol com miriplatina apresentou taxas de controle local inferiores em comparação com epirrubicina em pacientes com HCC.

Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células

Rosell relatou em 1987 que 23 pacientes avaliáveis foram tratados com 60 mg/m^2 de cisplatina, 50 mg/m^2 de epirrubicina e 150 mg/m^2 de VP-16, e 21 pacientes avaliáveis foram tratados com o mesmo regime, exceto pelo fato de que 40 mg/m^2 de doxorubicina foram administrados no lugar de epirrubicina. A taxa de resposta foi de 18% para o grupo com epirrubicina e 5% para o grupo com doxorubicina. A sobrevida global mediana foi de 20 semanas para epirrubicina e 24 semanas para doxorubicina.

A eficácia e a segurança da combinação de paclitaxel e epirrubicina foram avaliadas em pacientes com NSCLC metastático. Trinta e dois pacientes receberam epirrubicina 90 mg/m^2 , seguido por paclitaxel 175 mg/m^2 por infusão de 3 horas no Dia 1. O tratamento foi repetido a cada 3 semanas. No total foram administrados 116 ciclos de tratamento. Houve 16 respostas parciais e nenhuma resposta completa, dando origem a uma taxa de resposta global de 50%. A combinação de paclitaxel e epirrubicina demonstrou ser eficaz e bem tolerada em pacientes com NSCLC metastático virgens de tratamento com quimioterapia.

A resposta e a toxicidade da quimioterapia com tamoxifeno, ifosfamida, epirrubicina e cisplatina (TIEP) foram avaliadas em um estudo de Fase II em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC) que não responderam à quimioterapia anterior. Doze dos 25 pacientes (48%) tinham sido tratados anteriormente com quimioterapia de combinação à base de cisplatina. O tempo mediano até a progressão da doença foi de 4,9 meses e a sobrevida mediana foi de 7,7 meses. TIEP pareceu ser um regime de combinação ativo com perfil de toxicidade aceitável em pacientes com NSCLC que não responderam à quimioterapia anterior.

A combinação de epirrubicina (EPI) em dose alta com gencitabina (G) demonstrou ser eficaz no tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC) avançado e pode ser facilmente administrada como regime ambulatorial. Cisplatina (CP)/epirrubicina em dose alta (HDEPI) durante 3 ciclos seguido por vinorelbina (VNR) semanal foi considerada uma estratégia eficaz, com taxa de resposta global de 40% em pacientes com NSCLC localmente avançado ou metastático. Foi constatado que cisplatina e epirrubicina em dose alta acelerada com suporte de G-CSF é um regime viável e promissor,

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

com resposta parcial de 33% em pacientes com NSCLC recidivante.

A eficácia da combinação de paclitaxel com a dose convencional de epirrubicina foi avaliada em um estudo de Fase II em pacientes com NSCLC inoperável. A resposta tumoral foi avaliada a cada dois ciclos. Trinta e oito pacientes receberam 185 ciclos no total (mediana de 6 ciclos). Dezesete pacientes responderam ao tratamento (taxa de resposta de 44,7%). Vinte e seis (68%) pacientes receberam quimioterapia de segunda linha. Todos os pacientes foram acompanhados até a morte. A sobrevida mediana foi de 11,9 meses. Foi determinado que a dose convencional de epirrubicina mais paclitaxel é eficaz como tratamento de primeira linha para pacientes com NSCLC inoperável.

Câncer de Pulmão de Pequenas Células

Banham *et al* observaram uma taxa de resposta de 46% (7 de 15 pacientes) quando uma dose de 120 mg/m² de epirrubicina foi utilizada. Lelli *et al* relataram uma taxa de resposta de 63% (8 de 15 pacientes) utilizando 60 mg/m² de epirrubicina, 50 mg/m² de cisplatina, 800 mg/m² de ciclofosfamida e 120 mg/m²/dia de etoposido nos Dias 21 ~ 23 em pacientes não tratados anteriormente.

Dois estudos foram realizados para avaliar a atividade da epirrubicina como agente único no tratamento de pacientes com câncer de pulmão de pequenas células (SCLC) não tratados. Um desses estudos usou epirrubicina a uma dose de 110 mg/m² (idosos) e o outro utilizou epirrubicina em dose alta (ciclo 1, 100 mg/m², ciclos 2-6, 140 mg/m²). Foi constatado que a taxa de resposta era de 57% e 45%, respectivamente. Nos dois estudos, a epirrubicina demonstrou ser ativa no tratamento de SCLC.

Outro estudo comprovou a atividade da epirrubicina em dose alta (120 mg/m² IV em intervalos de 21 dias por no máximo seis ciclos), com taxa de resposta global de 57% no câncer de pulmão de pequenas células não tratado e com pior prognóstico.

Um estudo randomizado foi realizado para comparar o regime de tratamento de quimioterapia alternada com cisplatina + etoposideo seguido por ciclofosfamida + epirrubicina com quimioterapia convencional com ciclofosfamida + epirrubicina + vincristina, em um total de 113 pacientes. Os pacientes que receberam o regime alternado de medicamentos demonstraram certo aumento nas taxas de remissão objetiva e, sobretudo, aumento no tempo médio de sobrevida (297 dias versus 232).

A atividade da quimioterapia com carboplatina (300 mg/m² no dia 1), epirrubicina (50 mg/m² no dia 1) e VP- 16 (100 mg/m² IV nos dias 1-3 a cada 4 semanas) (CEV) foi avaliada no tratamento de SCLC. Dos 72 pacientes, 23 apresentavam doença limitada e 49 apresentavam doença extensa. Na doença limitada e na extensa foram obtidos 96,5% e 83,6% de respostas objetivas, respectivamente. O regime quimioterápico com CEV demonstrou alta atividade.

A combinação de epirrubicina e ifosfamida foi avaliada em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células recidivante ou refratário. Setenta pacientes com SCLC recidivante ou refratário tinham recebido uma combinação de ifosfamida-epirrubicina como regime de segunda ou terceira linha. Foi constatado que a taxa de resposta global era de 21,4%, incluindo uma resposta completa, e a sobrevida global mediana era de 3,9 meses. A combinação de EI demonstrou ser um regime ativo no SCLC recidivante ou refratário.

Leucemia Aguda

Epirrubicina em combinação com citosina arabinosídeo como terapia de indução foi avaliada no tratamento de leucemia não

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

linfocítica aguda de novo na infância. O tratamento consistiu em epirrubicina 20 mg/m²/dia por 3 dias e citosina arabinosídeo 100 mg/m²/dia por 7 dias. O tratamento podia ser repetido a cada 3 semanas. Foi constatado que a taxa de indução de remissão era de 80%. A epirrubicina demonstrou ser aceitável e eficaz na terapia de indução para leucemia não linfocítica aguda de novo na infância. A quimioterapia com epirrubicina e vincristina em infusão contínua demonstrou ser eficaz, com uma taxa de remissão de 52% em pacientes com leucemia aguda recidivante e refratária.

A eficácia da epirrubicina foi avaliada em 41 pacientes com leucemia aguda em um estudo de Fase II. A epirrubicina foi administrada a 25 pacientes que foram tratados anteriormente com quimioterapia de combinação intensiva, dos quais 22 já tinham recebido antraciclinas. O regime de dose mais alta foi de 24-60 mg/m² durante 3 a 5 dias consecutivos e o regime de dose mais baixa consistiu em 11 a 20 mg/m² durante 5 a 7 dias. Remissão foi obtida em 7 pacientes, dos quais 2 apresentaram remissão completa e 5 remissão parcial. Foi constatado que a epirrubicina é eficaz no tratamento de leucemia aguda.

Foi comprovado em um estudo randomizado que a epirrubicina foi tão eficaz quanto a doxorrubicina no tratamento de leucemia linfoblástica aguda. A sobrevida global em cinco anos (30% vs. 30%, P=0,98) e a sobrevida livre de doença (40% vs. 39%, P = 0,92) no acompanhamento mediano de 68 meses também foram semelhantes nos dois grupos.

Linfoma Não-Hodgkin

Al-Ismail *et al* relataram os resultados de dois estudos clínicos de Fase III em linfoma não-Hodgkin. No primeiro estudo, tipos histológicos de alto grau foram tratados com uma de duas combinações de medicamentos. Um grupo de 24 pacientes avaliáveis foi tratado com 750 mg/m² de ciclofosfamida IV no Dia 1, 50 mg/m² de doxorrubicina IV no Dia 1, 1,5 mg/m² de vincristina IV no Dia 1, e 60 mg/m²/dia de prednisona VO nos Dias 1-

5. O segundo grupo de 26 pacientes avaliáveis foi tratado com as mesmas doses e regime de quimioterapia, com exceção da doxorrubicina, que foi substituída por 60 mg/m² de epirrubicina IV no Dia 1. A taxa de resposta foi de 71% para o braço com doxorrubicina e 84% para o braço com epirrubicina. As taxas de respostas completas foram de 46% no braço com doxorrubicina e 61% no braço com epirrubicina. Na segunda parte desse mesmo ensaio (Al-Ismail *et al*, 1987), 26 pacientes avaliáveis com várias histologias de baixo grau foram tratados com a combinação de 400 mg/m²/dia de ciclofosfamida VO nos Dias 1-5, 1,5 mg/m² de vincristina IV no Dia 1 e 60 mg/m²/dia de prednisona VO nos Dias 1-5, e 21 pacientes foram tratados com a mesma combinação exceto pela substituição de ciclofosfamida por 60 mg/m² de epirrubicina IV no Dia 1. As taxas de resposta foram de 88% para o braço com ciclofosfamida e 81% para o braço com epirrubicina. As taxas de respostas completas foram de 58% para o braço com ciclofosfamida e 52% para o braço com epirrubicina. A conclusão deste relatório indicou que a epirrubicina foi tão eficaz quanto e menos tóxica do que o medicamento alternativo usado na terapia padrão para linfomas não-Hodgkin.

DeLena *et al* relataram 31 pacientes avaliáveis com linfoma não-Hodgkin de grau intermediário ou alto tratados com CHOP-B em comparação com 29 pacientes avaliáveis tratados com CEOP-B, quando 50-60 mg/m² de epirrubicina IV no Dia 1 foi utilizada no lugar de 50 mg/m² de doxorrubicina. As taxas de resposta foram de 87% (20 CR + 10 PR) para CHOP-B e 97% (18 CR + 7 PR) para CEOP-B. As taxas de respostas completas foram de 62% para CHOP-B e 65% para CEOP-B. A duração mediana das respostas completas foi de 16 meses (CHOP-B) e 19 meses (CEOP-B). A sobrevida em cinco anos

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

foi de 62% nos dois grupos. A ocorrência de leucopenia de Grau ≥ 2 foi de 26% para CHOP-B e 20% para CEOP-B. Concluiu-se que os dois tratamentos tiveram a mesma eficácia e que houve menos mielossupressão no grupo com epirrubicina (CEOP-B).

Um estudo prospectivo foi realizado para comparar epirrubicina, ciclofosfamida, vimblastina, prednisona e rituximabe (R-miniCEOP) com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona e rituximabe (R-CHOP) para o tratamento de pacientes idosos “aptos” com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL). Os pacientes foram randomizados para receber seis ciclos de R-miniCEOP (n = 114) ou R-CHOP (n = 110). No geral, a taxa de remissão completa foi de 70% (p = 0,466). De modo geral, R-CHOP e R-miniCEOP são igualmente eficazes para pacientes idosos “aptos” com DLBCL.

A eficácia do regime de ciclofosfamida, doxorubicina/epirrubicina, vincristina e prednisona (CHOP) ou rituximabe mais CHOP (R-CHOP) no acompanhamento de 10 anos foi avaliada em pacientes chineses como tratamento inicial para linfoma difuso de grandes células B (DLBCL). Ao todo foram analisados 437 pacientes. Em todos os pacientes, houve diferenças significativas entre RCHOP e CHOP no que se refere à sobrevida global (OS) (acompanhamento mediano de 86 meses, 84,1% vs. 70,2%, p=0,018) e à sobrevida livre de progressão (PFS) (81,5% vs. 66,7%, p=0,015), enquanto os pacientes mais velhos (> 60 anos de idade) tiveram OS maior (acompanhamento mediano de 66 meses, 80,7% vs. 53,0%, p=0,011). Porém, nos pacientes mais novos (≤ 60 anos de idade), os tratamentos com rituximabe não demonstraram um efeito significativo sobre a OS. Os resultados indicaram que R-CHOP proporcionou maior benefício de sobrevida no tratamento inicial de DLBCL.

Linfoma de Hodgkin

Garay *et al* observaram uma taxa de resposta de 90% (19 de 21 pacientes com linfoma de Hodgkin), inclusive resposta completa (CR de 67%) em 14 de 21, com o programa de tratamento de 60 mg/m² de epirrubicina, 100 mg/m² de VM-26, 50 mg/m² de metotrexato IV, e 100 mg/m² de CCNU VO. A CR em cada paciente continuou por períodos acima de 12 meses nos pacientes que não responderam à quimioterapia anterior.

A eficácia da quimioterapia de combinação com EBVD seguida por radioterapia (RT) de campo envolvido (IF) de baixa dose (LD) foi avaliada em pacientes com doença de Hodgkin (HD) em estágio clínico (CS) I-IIA. Ao todo foram tratados 148 pacientes. EBVD consistiu em epirrubicina 40 mg/m², bleomicina 10 mg/m², vimblastina 6 mg/m² e dacarbazina 300 mg. Todos os medicamentos foram administrados por via IV nos dias 1 e 15, a cada 4 semanas, em um total de 4-6 ciclos. Em 10 anos, a sobrevida global foi de 95%. Foi constatado que EBVD seguido por RT IFLD é um regime altamente eficaz para pacientes com HD CS I-IIA.

Cento e sete pacientes (61 com linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B e 46 com doença de Hodgkin) em recidiva ou após terapia primária receberam ifosfamida 3 g/m² IV ao dia por 3 dias em combinação com epirrubicina 50 mg/m² IV no dia 1 e etoposido 200 mg/m² IV nos dias 1-3. Dos 46 pacientes com doença de Hodgkin, 85% apresentaram resposta ao tratamento, dos quais 17 obtiveram remissão completa e 11 boa remissão parcial. A sobrevida global mediana de todos os pacientes neste grupo foi de 36 meses. Nos pacientes com linfoma não-Hodgkin, 15 obtiveram apenas remissões parciais (PR) e 26 desenvolveram recidiva após o tratamento primário. A taxa de resposta global foi de 43%.

Câncer de Ovário

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Rinaldi *et al* relataram 28 pacientes avaliáveis tratadas com CEP (ciclofosfamida, epirrubicina e cisplatina) e 32 pacientes avaliáveis tratadas com CAP (ciclofosfamida, doxorubicina e cisplatina). As taxas de resposta na série de Rinaldi foram de 78% para CEP e 75% para CAP. Não ocorreu cardiotoxicidade no grupo de CEP e houve 14% de toxicidade cardíaca no grupo de CAP. Um estudo realizado por Hernadi *et al* comparou três terapias de combinação de medicamentos no carcinoma de ovário (CP, CAP e CEP). As taxas de resposta foram de 63% (5 CR + 5 PR em 16 pacientes) para o grupo de CP, 88% (9 CR + 5 PR em 16 pacientes) para o grupo de CAP, e 88% (8 CR + 6 PR em 16 pacientes) para o grupo de CEP. Os tempos até a progressão foram de 3,5 meses (CP), 12,5 meses (CAP) e 11 meses (CEP). As sobrevidas medianas foram de 12,5 meses (CP), 26,5 meses (CAP) e 14 meses (CEP). Houve dois casos de toxicidade cardíaca no braço de CAP, e nenhuma paciente desenvolveu insuficiência cardíaca congestiva. A toxicidade foi menor no braço de CEP. O ensaio concluiu que não houve nenhuma diferença entre CAP e CEP.

Um estudo investigou a eficácia e a segurança de um regime de oxaliplatina + epirrubicina + ifosfamida para o tratamento de câncer epitelial de ovário recorrente e resistente a medicamentos. Das 73 pacientes com câncer de ovário recorrente e resistente a medicamentos, 38 casos receberam regimes de oxaliplatina (130 mg/m^2) + epirrubicina ($50\text{-}60 \text{ mg/m}^2$) + ifosfamida ($3\text{-}4 \text{ g/m}^2$) (grupo de IAP) e 35 pacientes receberam regimes quimioterápicos sem oxaliplatina (grupo de controle). Os efeitos terapêuticos e os efeitos colaterais do regime de oxaliplatina + epirrubicina + ifosfamida foram analisados e resumidos. Das 38 pacientes no grupo de IAP, 14 (36,84%) obtiveram remissão completa, 12 (31,58%) obtiveram remissão parcial, 2 (5,26%) apresentaram doença estável e 10 (26,32%) desenvolveram doença progressiva. A taxa de eficácia global (remissão completa ou parcial) do regime de IAP foi de 68,42%. Ao passo que, das 35 pacientes no grupo de controle, 12 (34,29%) obtiveram remissão completa, 3 (8,57%) obtiveram remissão parcial, 5 (14,29%) apresentaram doença estável e 15 (42,86%) desenvolveram doença progressiva. A taxa de eficácia global foi de 42,86%, mais baixa do que a do grupo de IAP ($P = 0,035$, $\chi(2) = 4,836$). A sobrevida livre de progressão foi de 9,5 meses (0- 64 meses) no grupo de IAP vs. 3 meses (0-74 meses) no grupo sem oxaliplatina ($P = 0,014$ pelas curvas de sobrevida de Kaplan- Meier; HR = 2,260; CI de 95%: 1,117-4,573; $P = 0,023$ pela regressão de riscos proporcionais de Cox). A sobrevida global mediana foi de 46 meses (9-124 meses) no grupo de IAP vs. 35 meses (9-108 meses) no grupo sem oxaliplatina ($P = 0,018$ pelas curvas de sobrevida de Kaplan-Meier; HR = 2,272; CI de 95%: 1,123-4,598; $P = 0,022$ pela regressão de riscos proporcionais de Cox). Concluindo, o regime de IAP à base de oxaliplatina demonstrou ser potencialmente eficaz como quimioterapia de resgate em pacientes com câncer de ovário recorrente e resistente a medicamentos, com melhor efeito terapêutico e efeitos colaterais toleráveis.

Câncer Pancreático

Dois estudos de Fase II com agente único de 75 mg/m^2 IV a cada 3 semanas resultaram em 5 (11%) respostas em 45 pacientes com carcinoma pancreático (120,121). Wils *et al* relataram 8 (27%) respostas em 30 pacientes avaliáveis tratados com $90\text{-}120 \text{ mg/m}^2$ de epirrubicina e com duração da resposta mediana de 7 meses.

Foram avaliadas a tolerabilidade, a atividade e o padrão de falha de uma estratégia que inclui quimioterapia de indução com um regime de quatro medicamentos seguido por quimiorradioterapia em pacientes com adenocarcinoma pancreático em estágio III. Pacientes com adenocarcinoma pancreático irrissecável em estágio III virgens de tratamento foram tratados com um regime de PEFG/PEXG (cisplatina, epirrubicina, 5-Fluorouracil (F)/capecitabina (X), gencitabina (G)) ou PDXG

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

(docetaxel substituindo epirrubicina) durante 6 meses, seguido por radioterapia (50–60 Gy) com F ou X ou G concomitante. Noventa e um pacientes foram incluídos. Quarenta e três pacientes (47%) apresentaram remissão parcial e 38 (42%) apresentaram doença estável. Treze pacientes (14%) foram submetidos à ressecção radical que resultou em uma remissão patológica completa. A sobrevida (OS) mediana foi de 16,2 meses. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 9,9 meses. A quimioterapia de combinação com regime de quatro medicamentos seguido por quimiorradioterapia foi uma estratégia viável que apresentou resultados relevantes no adenocarcinoma pancreático em estágio III.

Câncer de Reto

Labianca *et al* relataram os resultados de um estudo randomizado em carcinoma colorretal que comparou 400 mg/m²/dia de 5-FU IV x 5 dias, 50 mg/m² de epirrubicina IV e 100 mg/m² de CCNU VO no Dia 5 com a mesma combinação e regime, exceto pela exclusão da epirrubicina. As taxas de resposta foram de 28% para a combinação de três medicamentos contendo epirrubicina e 25% para a combinação de dois medicamentos sem epirrubicina. Kolaric *et al* relataram os resultados do tratamento de carcinoma colorretal com as comparações da terapia padrão de 12 mg/kg/dia de 5-FU IV x 5 dias com o braço de quimioterapia de combinação com 10 mg/kg/dia de 5-FU IV x 5 dias mais 40 mg/m²/dia de epirrubicina IV x 2 dias. A taxa de resposta em 26 pacientes avaliáveis tratados com 5-FU foi de 19% (2 CR + 3 PR), enquanto a taxa de resposta em 27 pacientes avaliáveis tratados com 5-FU mais epirrubicina foi de 22% (2 CR + 4 PR).

Sarcoma de Tecidos Moles

A epirrubicina e doxorubicina, cada uma em dose de 75 mg/m² a cada 3 semanas, produziram taxas de resposta comparáveis (18% e 25%, respectivamente) em pacientes com sarcoma de tecidos moles localmente avançado e/ou metastático. Nenhum paciente nesse estudo tinha recebido quimioterapia anterior. As durações da resposta foram de 77 semanas e 45 semanas, respectivamente, uma diferença não significativa. A sobrevida mediana foi de 41 semanas para doxorubicina e 48 semanas para epirrubicina. Os autores concluíram que, embora não houvesse diferença terapêutica entre os dois tratamentos, a epirrubicina foi mais bem tolerada.

A terapia de combinação com epirrubicina 90 mg/m² por via intravenosa e dacarbazina por via intravenosa (250 mg/m² durante 5 dias consecutivos), cada uma administrada a cada 3 semanas, foi associada a uma taxa de resposta de 48% em 52 pacientes avaliáveis (17% de resposta completa) com sarcoma de tecidos moles avançado.

A terapia de combinação com epirrubicina e cisplatina produziu um número significativamente maior de respostas completas (CR) e parciais (PR) ($p < 0,025$) e maior duração da resposta ($p=0,0006$) em comparação com a epirrubicina isolada. Este estudo foi realizado em pacientes com sarcoma de tecidos moles avançado virgens de tratamento com quimioterapia. Os pacientes foram randomizados para receber injeções em bolus de epirrubicina 60 mg/m²/dia nos dias 1, 2 e 3 ou o mesmo regime de epirrubicina mais cisplatina 30 mg/m²/dia nos dias 2, 3, 4 e 5. Os pacientes receberam até 8 ciclos repetidos em intervalos de 4 a 5 semanas. Cruzamento de epirrubicina isolada para terapia de combinação ocorreu em 5 pacientes. Respostas objetivas (CR + PR) foram obtidas em 54% dos pacientes que receberam a terapia de combinação em comparação com 29% dos pacientes que receberam epirrubicina isolada. A CR em um paciente que recebeu epirrubicina teve duração de 6 meses, ao passo que 6 pacientes com CR estavam vivos e livres de doença no acompanhamento mediano de 38

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

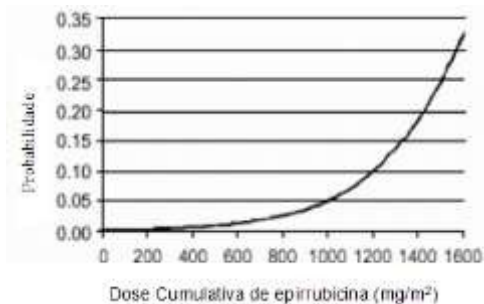
meses após receberem a terapia de combinação. A terapia de combinação resultou em respostas mais prolongadas, e a toxicidade foi aceitável.

A sobrevida global (OS) mediana e a sobrevida livre de doença (DFS) mediana aumentaram significativamente em pacientes com sarcomas de células fusiformes de extremidades ou tronco de grau 3/4 que receberam epirrubicina e ifosfamida (n=53) em comparação com pacientes não tratados (n=51). Após um acompanhamento mediano de 59 meses, a OS mediana foi de 75 meses no grupo de pacientes tratados e 46 meses no grupo de pacientes não tratados (p=0,03); a DFS mediana foi de 48 meses no grupo de pacientes tratados e 16 meses no grupo de pacientes não tratados (p=0,04). Os pacientes foram randomizados para receber terapia adjuvante ou nenhum tratamento após tratamento local de cirurgia radical, ressecção ampla seguida por radioterapia pós-operatória, ou radioterapia pré-operatória seguida por ressecção com ou sem dose de reforço pós ou intra-operatório. A quimioterapia consistiu em 5 ciclos de epirrubicina (60 mg/m²/dia nos dias 1 e 2) e ifosfamida (1,8 g/m²/dia nos dias 1 a 5) repetidos a cada 3 semanas. A mesma foi administrada a 20% da dose de ifosfamida antes e 4 e 8 horas depois da ifosfamida. Antieméticos e filgrastim foram administrados rotineiramente. Os autores concluíram que esse regime pode proporcionar um atraso significativo no desfecho fatal com curta duração do tratamento e toxicidade aceitável em pacientes de alto risco com sarcoma de tecidos moles de extremidades e tronco.

Outros Resultados

Função Cardíaca: em um levantamento retrospectivo, incluindo 9144 pacientes, principalmente com tumores sólidos em estágios avançados, a probabilidade de desenvolvimento de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) aumentou com o aumento das doses cumulativas do cloridrato de epirrubicina (Figura 5). O risco estimado das pacientes tratadas com cloridrato de epirrubicina desenvolverem ICC clinicamente evidente foi de 0,9% com uma dose cumulativa de 550 mg/m², 1,6% com 700 mg/m², e 3,3% com 900 mg/m². No tratamento adjuvante do câncer de mama, a dose cumulativa máxima utilizada nos estudos clínicos foi de 720 mg/m². O risco de desenvolvimento de ICC na ausência de outros fatores de risco cardíaco aumentou gradualmente após uma dose cumulativa de 900 mg/m² de cloridrato de epirrubicina.

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



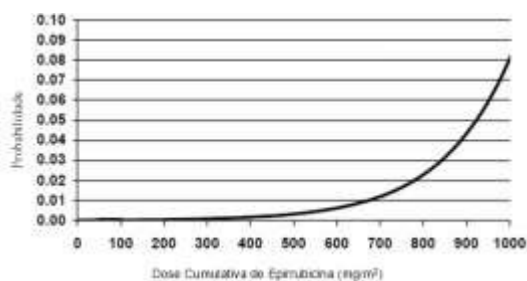
Em outro levantamento retrospectivo de 469 pacientes com câncer de mama metastático ou precoce tratadas com cloridrato de epirrubicina, o risco relatado de ICC foi comparável ao observado no estudo de maior porte com mais de 9000 pacientes.

Leucemia secundária: uma análise de 7110 pacientes que receberam terapia adjuvante com cloridrato de epirrubicina

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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 cloridrato de epirrubicina



As taxas de LMA/SMD aumentaram com a dose de cloridrato de epirrubicina por ciclo, e por acúmulo de dose. Por exemplo, no estudo MA-5, em pacientes que receberam doses intensivas de cloridrato 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 cloridrato 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 cloridrato 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 cloridrato de epirrubicina ≤ 720 mg/m ² n=4760	Dose Cumulativa de cloridrato de epirrubicina > 720 mg/m ² n=111	Dose Cumulativa de cloridrato de epirrubicina ≤ 720 mg/m ² n=890	Dose Cumulativa de cloridrato 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:

1. Colajori E, et al. IV FEC with epirubicin (E) 50 mg/m² D1,8 prolongs time to progression (TTP) with respect to

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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. Fossa SD, Splinter T, Roozendaal KJ et al. A Phase II study of 4'-epi- Adriamycin in advanced urothelial transitional cell cancer. Eur J Clin Oncol.1989;25:389-390.

4. Gad-El-Mawla N, Hamza MR, Zi.kri ZH EI et al. Chemotherapy in invasive carcinoma of the bladder: a review of Phase II trials in Egypt. ACTA Oncol.1989;28(1):73-76.

5. Roberts IT, Hall RR, Macneill F et al. EpiC-M in locally advanced and metastatic carcinoma of the urinary tract: preliminary results of a Phase II study. Proceed Pharmorubicin Update London.1988;pp9-12.

6. Rassweiler J, Ruether U. MVEC-Polychemotherapy for advanced bladder cancer. J Urol.1988;139(4):183A.

7. Tsushima T, Matsumura Y, Ozaki Y et al. Intravesical chemotherapy with 4'-Epi-Adriamycin in patients with superficial bladder tumors (randomized study). Acta Urol Jpn.1985;31(12):2215-2218.

8. Jones WG, Sokal MP, Ostrowski MJ et al. A phase II study of epirubicin in advanced transitional cell bladder cancer. The Yorkshire Urological Cancer Research Group. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1993;5(1):25-29.

9. Tsavaris N, Kosmas C, Skopelitis H et al. Methotrexate-paclitaxepirubicin- carboplatin (M-TEC) combination chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: an open label phase II study. J Chemother.2005;17(4):441-448.

10. Ali-El-Dein B, Nabeeh A, El-Baz M, et al: Single- dose versus multiple instillations of epirubicin as prophylaxis for recurrence after transurethral resection of pTa and pT1 transitional-cell bladder tumours: a prospective, randomized controlled study. Br J Urol 1997; 79:731-735.

11. Cumming JA, Kirk D, Newling DW, et al: A multi-centre phase two study of intravesical epirubicin in the treatment of superficial bladder tumour. Eur Urol 1990; 17:20-22.

12. Lukkarinen O, Paul C, Hellstrom P, et al: Intravesical epirubicin with and without verapamil for the prophylaxis of superficial bladder tumours. Scand J Urol Nephrol 1991; 25:25-28.

13. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R et al. Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial. J Clin Oncol. 2012 Jan 1;30(1):11-18.

14. Pernas S, Gil-Gil M, de Olza MO et al. Efficacy and safety of concurrent trastuzumab plus weekly paclitaxel-FEC as primary therapy for HER2- positive breast cancer in everyday clinical practice. Breast Cancer Res Treat. 2012 Aug;134(3):1161-1168.

15. Bollet MA, Belin L, Reyat F et al. Preoperative radio-chemotherapy in early breast cancer patients: long- term results of a phase II trial. Radiother Oncol. 2012 Jan;102(1):82-88.

16. Iwata H, Sato N, Masuda N et al. Docetaxel followed by fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy for patients with primary breast cancer. Jpn J Clin Oncol. 2011 Jul;41(7):867- 875.

17. Steger GG, Greil R, Lang A et al. Epirubicin and docetaxel with or without capecitabine as neoadjuvant treatment for early breast cancer: final results of a randomized phase III study (ABCSG-24). Ann Oncol 2014 Feb(2): 366–71.

18. Alba E, Albanell J, de la Haba J et al. Trastuzumab or lapatinib with standard chemotherapy for HER2- positive

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

breast cancer: results from the GEICAM/2006-14 trial. *Br J cancer*. 2014 Mar;110(5):1139-47.

19. Brufman G, Colajori E, Ghilezan N et al. Doubling epirubicin dose intensity (100 mg/m² versus 50 mg/m²) in the FEC regimen significantly increases response rates. An international randomised phase III study in metastatic breast cancer. The Epirubicin High Dose (HEPI 010) Study Group. *Ann Oncol*. 1997 Feb;8(2):155-62.
20. Hatschek T, Carlsson L, Einbeigi Z et al. Individually tailored treatment with epirubicin and paclitaxel with or without capecitabine as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: a randomized multicenter trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Feb;131(3):939-947.
21. Scarffe JH, Kenny JB, Johnson RJ et al. Phase II trial of epirubicin in gastric cancer. *Cancer Treat Rep*.1985;69(11):1275-77.
22. Cazap E, Estevez R, Bruno M et al. Phase II trial of 4'epi- doxorubicin in locally advanced or metastatic gastric cancer. *Tumori*.1988;74(3):13-15.
23. Sakata Y, Yoshida Y et al. Phase II study of epirubicin in inoperable or recurrent gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother*.1986;13(5):1887-1892.
24. Kimura K, Suga S, Kano H et al. Phase II study of epirubicin on gastric cancer. A cooperative study of the Tokai Cancer Chemotherapy Group. *Gan To Kagaku Ryoho*.1986;13(7):2440-2445.
25. Kolaric K, Roth A, Ban J et al. Combination of 4'-epi-doxorubicin and irradiation. A new approach in the treatment of locoregionally advanced inoperable esophageal cancer. *Tumori*.1986;72(1):89-94.
26. Li G, Zhang Z, Ma X, et al. Postoperative chemoradiotherapy combined with epirubicin-based triplet chemotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *PLoS One*. 2013;8(1):e54233.
27. Reece-Smith AM, Saha S, Cunnell ML et al. MAGIC in practice: experience of peri-operative ECF/X chemotherapy in gastro-esophageal adenocarcinomas. *J Surg Oncol*. 2012;106(6):748-752.
28. Magee MJ, Howard I, Bosl CJ et al. Phase II trial of 4'-epi-doxorubicin in advanced carcinoma of head and neck origin. *Cancer Treat Rep*.1985;69(1):125-126.
29. Shiu WCI, Tsao SY. Efficacy of 4'-epi-doxorubicin (pharmorubicin) in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Qin Trials J*.1989;26(2):149-152.
30. Paccagnella A, Pappagallo GL, Segati Ret al. Epirubicin, methotrexate and bleomycin in the management of recurrent squamous cell head and neck cancer. A GSTTC randomised phase II study. *Eur J Cancer*.1993;29A(5):704-708.
31. Al-Amro A, Al-Rajhi N, Khafaga Y et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemo- radiation therapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2005;62(2):508-513.
32. Fountzilias G, Tolis C, Kalogera-Fountzila A et al. Induction chemotherapy with cisplatin, epirubicin, and paclitaxel (CEP), followed by concomitant radiotherapy and weekly paclitaxel for the management of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. A Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Strahlenther Onkol*.2005;181(4):223-230.
33. Hong RL, Ting LL, Ko JY et al. Induction chemotherapy with mitomycin, epirubicin, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin followed by radiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*.2001;19(23):4305-4313.
34. Vermorken JB, Verweij J, de Mulder PH et al. Epirubicin in patients with advanced or recurrent adenoid cystic

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

carcinoma of the head and neck: a phase II study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol.*1993;4(9):785-788.

35. Shiu W, Mok SD, O.S.K et al. Phase II trial of epirubicin in hepatoma. *Cancer Treat Rep.*1986;70(8):1035- 1036.
36. Speyer J, Green M, Hochstec H et al. Epirubicin activity in pancreatic carcinoma and hepatoma. *Qin Trials J.*1987;[Suppl I] 24:181-190.
37. Domingo EO, Arguillas MO, Yasay Vistal H et al. Monotherapy of irresectible hepatocellular carcinoma with epirubicin. *Philipp J Intern Med.*1988;26(1):7-13.
38. Burkes R, Shepherd F, Blackstein M et al. Hepatic arterial infusion (HAI) of 4'-epirubicin (EPI) in the treatment of primary hepatocellular carcinoma (HCC). *Proc ASCO.*1988;7:A398.
39. Nagasue N, Yubya H, Okamura J et al. Intra-arterial administration of epirubicin in the treatment of non- resectable hepatocellular carcinoma. Epirubicin study group for hepatocellular carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho.*1986;13(9):2786-2792.
40. Seki A, Hori S, Kobayashi K et al. Transcatheter arterial chemoembolization with epirubicin-loaded superabsorbent polymer microspheres for 135 hepatocellular carcinoma patients: single-center experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011;34(3):557-565.
41. Sahara S, Kawai N, Sato M et al. Prospective evaluation of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with multiple anti-cancer drugs (epirubicin, cisplatin, mitomycin c, 5-fluorouracil) compared with TACE with epirubicin for treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(6):1363-1371.
42. Ikushima I, Higashi S, Ishii A et al. Ultraslective transcatheter infusion of epirubicin in water-in-oil-in- water emulsion for small hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol.* 2012;85(1017):e584-589.
43. Iwazawa J, Ohue S, Hashimoto N et al. Local tumor progression following lipiodol-based targeted chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a retrospective comparison of miriplatin and epirubicin. *Cancer Manag Res.* 2012;4:113-119.
44. Rossel R, Abad Esteve A, Morera J et al. A randomized study comparing platinum, doxorubicin, and VP-16 with platinum, 4'-epi-doxorubicin, and VP-16 in patients with non-small cell lung cancer. *Am J Qin Oncol.*1987;10(3):245-248.
45. Ceresoli GL, Dell'Oro S, Passoni P et al. Phase II study of paclitaxel and epirubicin as first-line treatment in patients with metastatic nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer.* 2000;89(1):89-96.
46. Chen Y, Perng RP, Yang KY et al. Phase II study of tamoxifen, ifosfamide, epirubicin and cisplatin combination chemotherapy in patients with nonsmall cell lung cancer failing previous chemotherapy. *Lung Cancer.*2000;29(2):139-146.
47. Van Putten JW. Activity of the combination of high-dose epirubicin with gemcitabine in advanced non- small-cell lung cancer. *Lung Cancer.*2001;34 Suppl 4:S61-4.
48. Guaraldi M, Marino A, Pannuti F et al. Phase II study of sequential treatment of advanced non-small-cell lung cancer: three cycles of highdose epirubicin plus cisplatin followed by weekly vinorelbine. *Clin Lung Cancer.* 2000;3(1):43-46; discussion 47-48.
49. Huisman C, Biesma B, Postmus PE et al. Accelerated cisplatin and highdose epirubicin with G-CSF support in patients with relapsed non-smallcell lung cancer: feasibility and efficacy. *Br J Cancer.* 2001;85(10):1456 - 1461.
50. Yang CH, Chen MC, Cheng AL et al. Survival outcome of inoperable nonsmall cell lung cancer patients receiving conventional dose epirubicin and Paclitaxel as first-line treatment. *Oncology.* 2005;68(4-6):350- 355.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

51. Banham SW, Henderson AF, Milroy R et al. Phase II study of high dose epirubicin in poor prognosis small cell lung cancer. *Proc A.SCO.*1988;7:217.
52. Lelli G, Casadio M, Giordani S et al. 4'-epidoxorubicin plus cisplatin as first line therapy in the treatment of small cell bronchogenic carcinoma. *Otemioterapia.*1987;6(2):134-6.
53. Macchiarini P, Danesi R, Mariotti R et al. Phase II study of high-dose epirubicin in untreated patients with small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.* 1990;13(4):302-307.
54. Quoix EA, Giaccone G, Jassem J et al. Epirubicin in previously untreated patients with small cell lung cancer: a phase II study by the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer.* 1992;28A(10):1667- 1670.
55. Banham SW, Henderson AF, Bicknell S et al. High dose epirubicin chemotherapy in untreated poorer prognosis small cell lung cancer. *Respir Med.* 1990;84(3):241-4.
56. Farris A, Bisail M, Sarobba MG et al. Cisplatin-VP16 alternating with cyclophosphamide-epirubicin versus cyclophosphamide-epirubicin vincristine in small cell lung cancer. *J Chemother.* 1993;5(5):344-7.
57. Gridelli C, Ianniello GP, Maiorino A et al. Carboplatin, epirubicin, and VP- 16 chemotherapy in the treatment of small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.* 1994;17(2):160-2.
58. Jacot W, Pujol JL, Chakra M et al. Epirubicin and ifosfamide in relapsed or refractory small cell lung cancer patients. *Lung Cancer.* 2012;75(2):213-216.
59. Liang DC, Jiang CJ. et al. Epirubicin and cytosine arabinoside for the induction therapy of childhood acute nonlymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 1991;38(4):267-270.
60. Liso V, Specchia G, Pavone V et al. Continuous infusion chemotherapy with epirubicin and vincristine in relapsed and refractory acute leukemia. *Acta Haematol.* 1990;83(3):116-119.
61. Sampi K, Masaoka T, Shirakawa S et al. A phase II study of epirubicin in acute leukemia: a cooperative group study. *Anticancer Res.* 1987;7(1):29-31.
62. Bhutani M, Kumar L, Vora A et al. Randomized study comparing 4'-epidoxorubicin (epirubicin) versus doxorubicin as a part of induction treatment in adult acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 2002;71(4):241-247.
63. AI Ismail SAD, Khurshid M, Whittaker IA et al. Anthracycline antibiotics in the management of patients with non-Hodgkin's lymphoma: a randomized clinical trial. *Clin Trials J.*1987;[Suppl 1] 24:209-221.
64. AI Ismail SAD, Whittaker JA, Gough J. Combination chemotherapy including epirubicin for the management of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer Clin Onco.*1987;23(9):1379-1384.
65. DeLena M, Maiello E. Lorusso V et al. Comparison of CHOP-B versus CEOP-B in "poor-prognosis" non- Hodgkin's lymphomas. A randomized trial. *Med Oncol Tumor Pharmacother.*1989;6:163-169.
66. Merli F, Luminari S, Rossi G, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone and rituximab versus epirubicin, cyclophosphamide, vinblastine, prednisone and rituximab for the initial treatment of elderly "fit" patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from the ANZINTER3 trial of the Intergruppo Italiano Linfomi. *Leuk Lymphoma.* 2012 Apr;53(4):581-8.
67. Li X et al. Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in China: a 10-year retrospective follow-up analysis of 437 cases from Shanghai Lymphoma Research Group. *Ann Hematol.* 2012 Jun;91(6):837-45.
68. Garay G, Zori Comba A, Milei J et al. Treatment of refractory and relapsed lymphomas with 4'-Epi- Adriamycin

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

(4'-EPI-ADR), VM26, methotrexate (MTX) and CCNU. Proc A.SCO.1986;5:190.

69. Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP, Siakantaris MP et al. EBVD combination chemotherapy plus low dose involved field radiation is a highly effective treatment modality for early stage Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*. 2000;37(1-2):131-143.
70. Proctor SJ, Taylor PR, Angus B et al. High-dose ifosfamide in combination with etoposide and epirubicin (IVE) in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: a report on toxicity and efficacy. *Eur J Haematol Suppl*. 2001;64:28-32.
71. Rinaldi L, Pellizzari G, Croce T et al. In tema di terapia antitumorale ovarica: confronto fra trattamento con PACe PEC. *Patol QIn Ostet Ginecol*. 1988;16(3):166-177.
72. Hernadi Z, Juhasz B, Poka R et al. Randomized trial comparing combinations of cyclophosphamide and cisplatin without or with doxorubicin or 4'-epi-doxorubicin in the treatment of advanced ovarian cancer. *Int J Gynaeco/Obstet*. 1988;27(2):199-204.
73. Zhang G, Li XP, Liu BJ et al. Oxaliplatin-based combination chemotherapy is still effective for the treatment of recurrent and platinum-resistant epithelial ovarian cancer: results from a single center. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(23):4477-4482.
74. Hochster H, Green MD, Speyer JL et al. Activity of epirubicin in pancreatic carcinoma. *Cancer Treat Rep*. 1986;70(2):299-300.
75. Gastrointestinal Tumor Study Group Committee: Phase II trials of the single agents Baker's antifol, diaziquone, and epirubicin in advanced pancreatic cancer. *Cancer Treat Rep*. 1987;71(9):865-67.
76. Wils J, Bleibegg H, Dalesio O et al. An EORTC gastrointestinal group Phase II evaluation of epirubicin combined with 5-fluorouracil in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer QInOncol*/23(7):1017-18, 1987.
77. Reni M, Cereda S, Balzano G et al. Outcome of upfront combination chemotherapy followed by chemoradiation for locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64(6):1253-1259.
78. Burk K, Gropp c, Schutze SW et al. Chemotherapy of hormone-resistant carcinoma of the prostate: 4- epirubicin weekly vs DMF monthly. *Prog QIn Bioi Res*. 1987;243B:243-246.
79. Labianca R, Tedeschi M, Gambrosiec P et al. Evaluation of two combinations including epirubicin (EPI) in advanced colorectal cancer (ACC). 10th Annual Meeting of the European Society for Medical Oncology, Nice, December 7-9, 1984. *Cancer Immunol Immunother*. 1984;[Suppl Vol. 18] S39:N 155.
80. Kolaric K, Potrebica V, Stanovnik M. Controlled Phase III clinical study of 4'-epidoxorubicin + 5- fluorouracil versus 5-fluorouracil alone in metastatic gastric and' recto sigmoid cancer. *Oncology*. 1986;43(2):73-77.
81. Mouridsen HT, Bastholt L, Somers R et al. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1987;23(10):1477-1483.
82. Lopez M, Carpano S, Di Lauro L et al. Epirubicin and DTIC (EDIC) for advanced soft-tissue sarcomas. *Oncology*. 1991;48(3):230-233.
83. Jelić S, Kovcin V, Milanović N et al. Randomised study of high-dose epirubicin versus high-dose epirubicin-cisplatin chemotherapy for advanced soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer*. 1997;33(2):220-225.
84. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmica: 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.

Em nível molecular, a epirrubicina forma um complexo com o DNA por intercalação dos seus anéis planos entre os pares de bases nucleotídicas, com conseqüente 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 citotóxicos. A atividade antiproliferativa e citotóxica da epirrubicina pode resultar em qualquer um 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 xenoinxertos humanos em camundongos atímicos, incluindo tumores de mama.

Propriedades Farmacocinéticas: A farmacocinética do cloridrato 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. **1)**

Distribuição: após a administração IV, a epirrubicina é rápida e amplamente distribuída nos tecidos. 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. **2) 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, epirrubicol; (2) conjugação tanto do fármaco inalterado como do epirrubicol com ácido glicurônico; (3) perda da porção açúcar amino por meio de um processo hidrolítico com a formação das agliconas doxorubicina e doxorubicinol; e (4) perda da porção açúcar amino por meio de um processo redox com a formação da aglicona 7-desoxi-doxorubicina e da aglicona 7-desoxi-doxorubicinol. O epirrubicol apresenta um décimo da atividade citotóxica *in vitro* da epirrubicina. Como os níveis plasmáticos do epirrubicol 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. **3) Excreção:** 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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

hepático como por excreção biliar e o clearance é reduzido em pacientes com disfunção hepática. Em um estudo do efeito da disfunção hepática, os 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 cloridrato 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 cloridrato de epirrubicina de 25 mg/m² (n = 8). Suas farmacocinéticas foram comparadas com as dos pacientes com valores séricos normais de TGO e bilirrubina, que receberam doses de cloridrato de epirrubicina de 12,5 a 120 mg/m². A mediana do clearance plasmático do cloridrato de 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 do cloridrato de epirrubicina ou de seu principal metabólito, epirrubicinol, 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 submetidos a diálise não foram estudados.

Dados de Segurança Pré-Clínicos: A epirrubicina é mutagênica, clastogênica e carcinogênica em animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Cloridrato de epirrubicina é contraindicada a pacientes que apresentam hipersensibilidade à epirrubicina ou a qualquer outro componente da fórmula, outras antraciclinas ou antracenedionas. Cloridrato de epirrubicina 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, hematúria.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais: A epirrubicina 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 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 pode ser maior. O tratamento com altas doses de cloridrato 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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009
(agudo) e tardio.

1) Eventos precoces: cardiotoxicidade precoce da epirrubicina 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 epirrubicina.

2) Eventos tardios: cardiotoxicidade tardia, geralmente desenvolve-se no final do tratamento com epirrubicina 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 (FVE) e/ou sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (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 antraciclina 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 cloridrato de epirrubicina; esta dose só deve ser excedida com extrema cautela (vide item 2. Resultados de Eficácia).

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 deve ser realizado, 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 cloridrato de epirrubicina deve ser excedida apenas com extrema cautela.

Os fatores de risco para cardiotoxicidade incluem doença cardiovascular ativa ou latente, radioterapia prévia ou concomitante da área mediastinal/pericárdica, terapia prévia com outras antraciclina ou antracenedionas, e uso concomitante com outras drogas que podem diminuir a contratilidade cardíaca ou drogas cardiotoxícas (por ex., trastuzumabe). As antraciclina, incluindo epirrubicina, não devem ser administradas em combinação com outros agentes cardiotoxícos sem monitoramento cuidadoso da função cardíaca (vide item 6. Interações Medicamentosas). Pacientes recebendo antraciclina após interromperem o tratamento com outros agentes cardiotoxícos, 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 antraciclina por até 27 semanas após interromperem o tratamento com trastuzumabe. Em caso de utilização de antraciclina 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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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 epirrubicina e outras antraciclina 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 epirrubicina, 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, hipóxia tecidual ou morte.

Leucemia secundária: leucemia secundária, com ou sem fase pré-leucêmica, foi relatada em pacientes tratados com antraciclina, incluindo a epirrubicina. 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 antraciclina são aumentadas. Essas leucemias possuem um período de latência de 1 a 3 anos (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

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 epirrubicina é o sistema hepatobiliar. Os níveis de bilirrubina sérica total e de aspartato transaminase (TGO) devem ser avaliados antes e durante o tratamento com epirrubicina. 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 – Propriedades Farmacocinéticas e item 8. Posologia e Modo de Usar). Pacientes com insuficiência hepática grave não devem receber epirrubicina (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).

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Extravasamento: o extravasamento de epirrubicina durante a administração intravenosa pode produzir dor local, lesões teciduais graves (vesicação, celulite grave) e necrose. Caso ocorram sinais ou sintomas de extravasamento durante a administração intravenosa de epirrubicina, 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. Hidratação, alcalinização urinária e profilaxia com alopurinol 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 epirrubicina, pode resultar em infecções sérias ou fatais. A vacinação com uma vacina “viva” deve ser evitada em pacientes recebendo 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: a administração de epirrubicina pode produzir sintomas de cistite química (por ex., disúria, poliúria, noctúria, estrangúria, hematúria, desconforto vesical, necrose da parede vesical) e constrição da bexiga. É necessária atenção especial para problemas de cateterização (por ex., obstrução uretral devido a tumores intravesicais de grande volume).

Fertilidade, gravidez e lactação: vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré- Clínicos.

1) Prejuízo na Fertilidade: a epirrubicina pode induzir dano cromossômico em espermatozoides humanos. Homens submetidos a tratamento com epirrubicina devem utilizar métodos contraceptivos efetivos. A epirrubicina pode causar amenorreia ou menopausa prematura em mulheres pré-menopáusicas.

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 epirrubicina 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 antraciclina, 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 medicamento.

Cloridrato de epirrubicina 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 Veículos e Operar Máquinas: o efeito da epirrubicina na habilidade de dirigir e operar máquinas ainda não foi sistematicamente avaliado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A epirrubicina 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 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), 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 epirrubicina.

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

Cloridrato de epirrubicina 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

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

Administração Intravenosa (IV)

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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.

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 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 nódulo-axilar positivo 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. 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 cloridrato de epirrubicina for utilizada em combinação com outros medicamentos citotóxicos com toxicidade potencialmente somatória, a dose recomendada por ciclo deve ser reduzida adequadamente (veja referência para cada indicação).

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 a 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:

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

Administração intravesical

O cloridrato de epirrubicina 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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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), 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 misturada com outros fármacos. O contato com qualquer outra solução de pH alcalino deve ser evitado, pois isso resultará em hidrólise da epirrubicina. Cloridrato de epirrubicina não deve ser misturada com heparina devido à incompatibilidade química que pode resultar em precipitação quando os fármacos estão em determinada proporção. Cloridrato de epirrubicina pode ser utilizada em associação com outros agentes antitumorais, mas não se recomenda que seja misturada com outros fármacos na mesma seringa.

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 o 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.

Dose Omitida

Como o cloridrato de epirrubicina 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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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

Um grande número de estudos clínicos com epirrubicina, administrada convencionalmente e em altas doses em diferentes indicações foram realizados. Estão listadas a seguir reações adversas sérias relatadas durante os estudos clínicos. Também estão incluídos dados de estudos pós-comercialização.

Reações adversas ao medicamento por categoria de frequência do Sistema de Classe de Órgãos (SOC) e CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC.

Sistema de Classe de Órgãos	Muito Comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito Rara < 1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir de dados disponíveis)
Infecções e infestações	Infecção, Conjuntivite		Sepse,* Pneumonia*			
Neoplasias benigna, maligna e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)			Leucemia mieloide aguda, Leucemia linfótica aguda			
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Anemia, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia	Neutropenia febril				
Distúrbios do sistema imune						Reação anafilática*
Distúrbios do metabolismo e nutrição		Diminuição do apetite	Desidratação*			Hiperuricemia*
Distúrbios oculares	Queratite					
Distúrbios cardíacos		Taquicardia ventricular, Bloqueio atrioventricular, Bloqueio de ramo, Bradicardia, Insuficiência cardíaca congestiva				
Distúrbios vasculares	Ondas de calor, Flebite*	Hemorragia,* Rubor*	Embolia, Embolia arterial,* Tromboflebite*			Choque*
Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino			Embolia pulmonar*			
Distúrbios	Náusea, Vômito,	Dor	Hemorragia			Desconforto abdominal,

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

gastrointestinais	Estomatite, Inflamação da mucosa, Diarreia	gastrointestinal,* Erosão gastrointestinal,* Úlcera gastrointestinal*	gastrointestinal *			Pigmentação bucal*
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Alopecia, Toxicidade da pele	Rash/Prurido, Pigmentação das unhas,* Distúrbio da pele, Hiperpigmentação da pele *	Urticaria* Eritema*			Reação de fotossensibilidade*
Distúrbios renal e urinário						Cromatúria* [†]
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário	Amenorreia					
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Mal-estar, Pirexia*	Calafrios*	Astenia			
Exames laboratoriais	Transaminases anormais	Redução na fração da ejeção				
Lesão, intoxicação e complicações do procedimento	Cistite química* [§]					Fenômeno de recordação* ^Δ

* Reação adversa ao medicamento identificada pós-comercialização.

[†] Coloração vermelha da urina por 1 a 2 dias após administração.

[§] Após administração intravesical.

^Δ Hipersensibilidade da pele irradiada (reação de recordação da radiação).

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 gastrointestinais (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 superdose. 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 - 1.5537.0015

Farm. Resp.: Dr. Ricardo Luiz Gonçalves Medina – CRF/SP nº 74.264

Fabricado por: **Intas Pharmaceuticals Ltd.**

Plot nº 457,458 - Matoda 382 210, Dist. Ahmedabad – Índia

Importado por: **Accord Farmacêutica Ltda.**

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

CNPJ: 64.171.697/0001-46

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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	05/06/2013	0445340/13-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2013	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	18/12/2013	1063270/13-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2013	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	13/05/2015	0429055/15-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	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	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2016	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2016	<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