

Extravasamento

O extravasamento de epirrubicina durante a administração IV pode dar origem a lesões teciduais graves (vesiculação, celulite grave) e necrose. Pode ocorrer esclerose venosa por administração em vaso pequeno ou por aplicações repetidas na mesma veia. Para minimizar o risco de extravasamento do medicamento é ter certeza que a veia seja adequadamente lavada após a administração do fármaco, é aconselhável administrar o fármaco através de equipo com infusão de cloreto de sódio a 0,9% em fluxo livre após verificar se a agulha esteja adequadamente inserida na veia. Caso ocorram sinais ou sintomas de extravasamento durante a administração intravenosa de epirrubicina, interromper imediatamente a infusão do fármaco e reiniciar em outra veia.

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.

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, cálcio, fosfato e creatinina devem ser avaliados após o tratamento inicial de forma que este fenômeno possa ser reconhecido e controlado adequadamente. Hidratação, alcalinização urinária e profilaxia com alopurinol para prevenir a hiperuricemia podem minimizar as complicações potenciais da síndrome de lise tumoral.

A epirrubicina pode potencializar a toxicidade de outras terapias antineoplásicas. Isto deve ser levado em conta particularmente ao se utilizar o fármaco em altas doses.

A disponibilidade de cuidados e instalações de suporte deve ser considerada antes de iniciar esquemas sensitivos com altas doses.

A epirrubicina pode conferir uma coloração avermelhada à urina por um ou dois dias após a administração. Os pacientes devem ser alertados de que isto pode ocorrer durante o tratamento.

Uso durante a Gravidez

Não há informações conclusivas se a epirrubicina possa ocasionar infertilidade em humanos ou teratogênese. No entanto, 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 justificarem os riscos potenciais para o feto. Os homens submetidos a tratamento com epirrubicina devem também ser advertidos quanto aos possíveis efeitos adversos sobre a fertilidade.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Uso durante a Lactação

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A epirrubicina é utilizada, principalmente, em combinação com outros fármacos citotóxicos. Pode ocorrer toxicidade aditiva especialmente em relação a efeitos na medula óssea, hematológicos e gastrointestinais. O uso da epirrubicina em combinação quimioterápica com outros fármacos potencialmente cardiotoxicos, assim como o uso concomitante de outros compostos com efeitos cardiovasculares (por ex: bloqueadores do canal de cálcio) requer a monitorização da função cardíaca durante todo o tratamento.

A cimetidina aumenta a área sob a curva (AUC) da epirrubicina em 50% e seu uso deve ser interrompido durante o tratamento com epirrubicina.

A epirrubicina é amplamente metabolizada pelo fígado, portanto 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.

Incompatibilidades

TECNOMAX® não deve ser misturado com outros fármacos. O contato com qualquer outra solução de pH alcalino deve ser evitado, pois isso resultará em hidrólise do fármaco.

TECNOMAX® não deve ser misturado com heparina devido à incompatibilidade química que pode resultar em precipitação quando os fármacos estão em determinada proporção. TECNOMAX® pode ser utilizado em associação a outros agentes antitumorais, mas não se recomenda que seja misturada com outros fármacos na mesma seringa.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Efeitos Hematológicos

As manifestações predominantes da toxicidade de epirrubicina são a leucopenia reversível e, muito menos frequentemente, a trombocitopenia reversível, representando a toxicidade aguda dose-limitante do fármaco. Os neutrófilos são os leucócitos afetados pelo tratamento com epirrubicina de modo mais significativo.

Como a leucopenia é dose-dependente, normalmente é mais grave após a administração de regimes de altas doses e, nestas condições, podem ser necessárias medidas de suporte apropriadas. A ocorrência de neutropenia febril durante um ciclo de terapia deve ser considerada como um evento adverso sério que pode ser possivelmente seguido por septicemia e óbito. Na ocorrência de neutropenia febril, devem ser administrados antibióticos por via intravenosa.

A ocorrência de leucemia mielóide aguda secundária, com ou sem uma fase pré-leucêmica, tem sido relatada raramente em pacientes tratados com epirrubicina em combinação com agentes antineoplásicos com ação no DNA, ou pré-tratados intensamente com estes medicamentos. Essas leucemias podem apresentar um curto período de latência.

Efeitos Cardíacos

Dois tipos de cardiotoxicidade podem ocorrer em pacientes que estejam recebendo epirrubicina: um tipo agudo e na maioria das vezes transitório, que é principalmente observado na forma de arritmias e/ou anormalidades no ECG e um tipo crônico, dose-cumulativo dependente, representado por uma cardiomiopatia que pode resultar em ICC (vide seção Advertências e Precauções). Vários estudos avaliaram que o risco de desenvolvimento de ICC, na ausência de outros fatores de risco cardíaco, aumenta acentuadamente após ter atingido uma dose cumulativa de epirrubicina de 900-1000 mg/m². O dano cardíaco grave pode ser prevenido pelo acompanhamento frequente da função cardíaca (principalmente por monitorização da FEVE) durante o curso da terapia com epirrubicina. No entanto, a miocardiopatia induzida por epirrubicina pode aparecer até mesmo várias semanas ou meses após a descontinuação do tratamento. Também foi descrita efusão pericárdica.

Efeitos Gastrointestinais

A mucosite pode aparecer de horas a dias após o início do tratamento. Normalmente, a mucosite apresenta-se na forma de estomatite com áreas de erosões dolorosas que ocorrem principalmente ao longo da língua e na mucosa sublingual. Erosões bucais, quando graves, podem evoluir em poucos dias para uma ulceração intensa. No entanto, a maioria dos pacientes se recupera deste evento adverso pela terceira semana de administração do medicamento.

A hiperpigmentação da mucosa oral também pode ocorrer. Outros distúrbios gastrointestinais como náusea e vômitos e, com menor frequência, diarreia e dor abdominal, também podem ocorrer como consequência do tratamento com epirrubicina.

Efeitos Dermatológicos

A alopecia aparece em 60-90% dos casos tratados com epirrubicina e é normalmente reversível, com o crescimento de todo o cabelo geralmente ocorrendo dois a três meses após o término da terapia.

Outros eventos adversos dermatológicos incluem rubor, urticária (generalizada ou ao longo da veia utilizada para administração do medicamento) e hiperpigmentação da pele (no leito ungueal, ao longo da veia de infusão ou generalizada). A fotossensibilidade ou a hipersensibilidade à irradiação (radiation recall reaction) também pode ocorrer.

Efeitos no Local de Infusão

No caso de extravasamento periveno do medicamento, dor local, celulite grave e necrose tecidual poderão ocorrer. Flebite local, tromboflebite e/ou fleboesclerose também podem ocorrer. O risco de flebite/tromboflebite pode ser minimizado seguindo o procedimento de administração recomendado (vide seção Advertências e Precauções e Posologia).

Outros Eventos Adversos

Febre e calafrios foram relatados raramente. Pode ocorrer anafilaxia. O tratamento com epirrubicina pode ser acompanhado de amenorréia/azoospermia. A epirrubicina também pode induzir hiperuricemia como resultado da lise rápida de células neoplásicas (vide seção Advertências e Precauções).

SUPERDOSE

Superdose aguda com epirrubicina resultará em mielossupressão grave (principalmente leucopenia e trombocitopenia), efeitos tóxicos gastrointestinais (principalmente mucosite) e complicações cardíacas agudas. Doses únicas muito altas de epirrubicina podem causar 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 tais como transfusões sanguíneas e isolamento reverso. Insuficiência cardíaca tardia foi observada com antirrubicinas até 6 meses após a superdose. Os pacientes devem ser observados cuidadosamente e, caso surjam sinais de insuficiência cardíaca, devem ser tratados com os esquemas convencionais.

ARMAZENAGEM

Conservar na embalagem original, sob temperatura ambiente (15° - 30°C), protegido da luz e umidade.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

IV) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

Lote, fabricação e validade: vide cartucho.
Reg. MS - 1.2214.0035
Resp. Téc.: Dra. Maria Rita Maniezi - CRF-SP nº 9.960

Fabricado por:
Eurofarma Laboratórios Ltda.
Av. Vereador José Diniz, 3465 – São Paulo – SP
Distribuído por:
ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.,
Sede: Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3.400
Pindamonhangaba - SP
C.N.P.J. 55.980.684/0001-27 - Indústria Brasileira
SAC. 0800-166575

349032.05



Tecnomax®

cloridrato de epirrubicina



I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TECNOMAX®
Cloridrato de epirrubicina

FORMA FARMACÊUTICA
Pó líofilo injetável

APRESENTAÇÕES

10 mg. Embalagem com 1 frasco-ampola de 5 ml contendo 10 mg de cloridrato de epirrubicina.
50 mg. Embalagem com 1 frasco-ampola de 25 ml contendo 50 mg de cloridrato de epirrubicina.

USO ADULTO

USO INJETÁVEL POR VIA INTRAVENOSA

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 5 ml contém:
Cloridrato de epirrubicina 10 mg
Lactose monoidratada 50 mg

Cada frasco-ampola de 25 ml contém:
Cloridrato de epirrubicina 50 mg
Lactose monoidratada 250 mg

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Este produto é de uso restrito a hospitais ou ambulatórios especializados, com emprego específico em várias neoplasias, e deve ser manipulado apenas por pessoal treinado. As informações ao paciente serão fornecidas pelo médico assistente, conforme necessário. TECNOMAX® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade. A solução reconstituída é quimicamente estável por 24 horas à temperatura ambiente ou se armazenada sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Manter o produto, antes e após a reconstituição, protegido da luz. Descartar devidamente qualquer solução não utilizada após a reconstituição. O prazo de validade de TECNOMAX® está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. O contato acidental com a pele deve ser tratado imediatamente com lavagem abundante com água, água e sabão ou solução de bicarbonato de sódio. 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.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A epirrubicina é um derivado antirrubicínico. Embora se saiba que as antirrubicinas possam interferir em várias funções bioquímicas e biológicas das células eucarióticas, o mecanismo preciso das propriedades citotóxicas e/ou antiproliferativas da epirrubicina ainda não foi completamente elucidado. Estudos de cultura de células demonstraram penetração celular rápida, com localização do fármaco principalmente no núcleo. Em nível molecular, a epirrubicina pode formar um complexo com o DNA por intercalação dos seus anéis planos entre os pares de bases nucleotídicas, com conseqüente inibição da síntese dos ácidos nucléicos (DNA e RNA) e da síntese protéica. Além disso, esta intercalação pode desencadear a quebra do DNA pela topoisomerase-II, originando distúrbios sérios na estrutura terciária do DNA. Conforme observado para a doxorubicina, a epirrubicina também pode estar envolvida nas reações de oxidação/redução com a produção de radicais livres altamente reativos e tóxicos. A atividade antiproliferativa e citotóxica da doxorubicina pode resultar de qualquer um dos mecanismos mencionados e ainda podem existir outros. Foi provado que a epirrubicina é ativa contra um amplo espectro de tumores experimentais, incluindo as leucemias L 1210 e P 388, sarcoma SA 180 (formas sólida e ascítica), melanoma B 16, carcinoma mamário, carcinoma de pulmão de Lewis e carcinoma do cólon 38. Também foi demonstrada atividade contra tumores humanos transplantados em camundongos nus atímicos (melanoma, carcinomas mamário, pulmonar, prostático e ovariano).

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: A epirrubicina não é absorvida pelo trato gastrointestinal. Uma vez que o fármaco é extremamente irritante para os tecidos, deve ser administrado por via intravenosa.

Distribuição: Após administração intravenosa, a epirrubicina é rápida e amplamente distribuída nos compartimentos extravasculares, conforme indicado pela meia-vida de distribuição muito rápida e volume de distribuição no estado de equilíbrio de mais de 40 L/kg. A ligação de epirrubicina às proteínas plasmáticas, predominantemente a albumina, é cerca de 77% e não é afetada pela concentração da droga. No entanto, apesar do seu amplo volume de distribuição, a epirrubicina não atravessa a barreira hematoencefálica em quantidades detectáveis.

Metabolismo: A epirrubicina é metabolizada, em grau significativo, principalmente pelo fígado. Os principais metabólitos identificados são o epirrubicinol (13-OH epirrubicina), que possui um certo grau de atividade antitumoral, e os glicuronídeos da epirrubicina e do epirrubicinol. O nível plasmático do principal metabólito, o epirrubicinol, é mais baixo do que o do fármaco inalterado. Do ponto de vista metabólico, a 4'-O-glicuronidação distingue a epirrubicina da doxorubicina e pode ser responsável por sua toxicidade reduzida.

Excreção: Em pacientes com funções hepática e renal normais, os níveis plasmáticos de epirrubicina após a administração IV de 60-150 mg/m² seguem um padrão decrescente triexponencial, com uma



fase terminal lenta ($t_{1/2\beta}$) de 30-40 horas. Essas doses estão dentro dos limites de linearidade farmacocinética. A meia-vida terminal do epirrubina é semelhante à da epirrubina. A depuração plasmática está no intervalo de 0,9 a 1,4 L/min. A epirrubina é eliminada principalmente pelo fígado: cerca de 38% da dose administrada é recuperada na bile de 24 horas na forma de epirrubina (cerca de 19%), epirrubinol e outros metabólitos. Num mesmo período, apenas 9-12% da dose é excretada na urina, também como fármaco inalterado e metabólitos. Em 72 horas, os valores chegam à cerca de 43% na bile e cerca de 16% na urina.

Dados de Segurança Pré-Clinicos

A DL₅₀ da epirrubina foi de 29,3 e 14,2 mg/Kg para camundongos e ratos, respectivamente, e cerca de 2,0 mg/Kg para cães. Os principais órgãos-alvo após dose única foram o sistema hemolinfopoiético e, especialmente em cães, o trato gastrointestinal. Os efeitos tóxicos após administrações repetidas de epirrubina foram investigados em ratos, coelhos e cães. Os principais órgãos-alvo nessas espécies animais foram o sistema hemolinfopoiético, o trato gastrointestinal, rim, fígado e órgãos reprodutores masculino e feminino. Quanto ao coração, estudos de cardiotoxicidade indicaram que a epirrubina mostrou-se cardiotoxicidade em todas as espécies laboratoriais testadas. Foi demonstrado que a epirrubina, como outras antraciclina e fármacos citotóxicos, é carcinogênica em ratos. A epirrubina foi genotóxica na maioria dos testes *in vitro* ou *in vivo* realizados, tóxica a órgãos reprodutores e embriotóxica em ratos. Não foram observadas malformações em ratos e coelhos. No entanto, a epirrubina, como outras antraciclina e fármacos citotóxicos, deve ser considerada potencialmente teratogênica. Não foram observados efeitos relevantes em ratos que receberam epirrubina durante os períodos peri e pós-natal em doses de até 0,15 mg/kg/dia para as mães e 0,50 mg/kg/dia para a ninhada. Não se sabe se o composto é excretado no leite materno. Um estudo de segurança local em camundongos e ratos demonstrou que o extravasamento do medicamento causa necrose tecidual. Estudos animais indicaram que a epirrubina possui índice terapêutico melhor e toxicidades cardíaca e sistêmica mais baixas do que a doxorubicina.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados do estudo clínico NCIC MA-5 (National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5) foram recentemente publicados. O estudo foi conduzido com 710 pacientes (na pré e peri-menopausa) com câncer de mama linfóndeo axilar positivo, randomizadas para receber CMF (ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil) ou FEC (fluorouracil, epirrubina e ciclofosfamida). O acompanhamento mediano das pacientes foi de 10 anos. A sobrevida livre de recaída foi de 52% para pacientes que utilizaram FEC e 45% para o CMF (log-rank $p = 0,007$). A sobrevida global foi de 62% para o FEC e 58% para o CMF (log-rank $p = 0,085$). O protocolo FEC demonstrou superioridade em termos de sobrevida livre de recaída e sobrevida global quando comparado ao CMF no tratamento adjuvante para o câncer de mama num longo follow-up de 10 anos.

O FASG-05 (French Adjuvant Study Group 05), estudo clínico randomizado recentemente publicado, demonstrou que o tratamento adjuvante do câncer de mama (com mau prognóstico e linfóndeo positivo) com a utilização do protocolo FEC 100 (fluorouracil, epirrubina e ciclofosfamida) demonstrou superioridade em termos de sobrevida livre de doença e sobrevida global quando comparado com FEC 50. Para esse estudo foram randomizados 565 pacientes para receber FEC 50 ou FEC 100. A sobrevida livre de doença para o FEC 100 foi de 50,7% e de 45,3% com FEC 50 (Wilcoxon $p = 0,036$). A sobrevida global para o FEC 100 foi de 54,8% e de 50% com FEC 50 (Wilcoxon $p = 0,038$).

O acompanhamento mediano do estudo foi de 110 meses e o estudo demonstrou superioridade em relação à sobrevida livre de doença e sobrevida global para os pacientes que receberam FEC 100.

INDICAÇÕES

TECNOMAX[®] é indicado na terapêutica antineoplásica para o tratamento de carcinoma mamário, câncer de ovário, linfoma não Hodgkin, Doença de Hodgkin, câncer pulmonar de pequenas células, sarcomas de partes moles, câncer de esôfago, de estômago, de pâncreas, câncer hepatocelular e câncer epidermóide em otorinolaringologia.

CONTRA-INDICAÇÕES

TECNOMAX[®] é contra-indicado a pacientes que apresentem hipersensibilidade à epirrubina ou a qualquer outro componente da fórmula, outras antraciclina ou antracenedionas, como cloridrato de doxorubicina, cloridrato de daunorubicina, mitoxantrona ou mitomicina C.

TECNOMAX[®] também é contra-indicado nas seguintes situações: mielossupressão persistente ou estomatite grave induzida por tratamentos citotóxicos anteriores; presença de infecções generalizadas; insuficiência hepática grave; insuficiência renal grave; histórico atual ou anterior de arritmias graves ou insuficiência miocárdica; infarto do miocárdio anterior; tratamento prévio com doses cumulativas máximas de epirrubina e/ou outras antraciclina e antracenedionas; gravidez e lactação.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

A epirrubina é um fármaco citotóxico normalmente administrado por via intravenosa. Não é ativa quando administrada por via oral e não deve ser injetada por via intramuscular ou intratecal.

Administração

Considerando que o extravasamento perivascular do medicamento é seguido por efeitos tóxicos locais sérios, a injeção deve ser lenta no equipo de infusão IV de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glicose ou dextrose a 5%, com duração da infusão variando de 3-5 minutos (período curto) até 30 minutos. Deixar correr a solução de infusão na veia após a administração do medicamento. A dose total de cada ciclo pode ser dividida em dois dias.

Reconstituição e estabilidade

Para a reconstituição do conteúdo do frasco-ampola deve-se utilizar 5 mL (TECNOMAX[®] 10 mg) ou 25 mL (TECNOMAX[®] 50 mg) de água para injetável ou de solução fisiológica (cloreto de sódio 0,9%). Após adicionar o diluente ao frasco-ampola, agitar até dissolução completa. A solução reconstituída é quimicamente estável por 24 horas quando armazenada à temperatura ambiente (15° - 30°C) ou armazenada sob refrigeração (2° - 8°C). Manter o produto, antes e após a reconstituição, protegido da luz. Descartar devidamente qualquer solução não utilizada após a reconstituição. Obs.: Este produto não deve ser reconstituído com água bacteriostática para injetável.

Medidas de proteção

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

- O pessoal deve ser treinado quanto às boas técnicas para reconstituição e manipulação;
- As profissionais grávidas não devem trabalhar com este medicamento;
- O pessoal que manipula TECNOMAX[®] deve utilizar vestuário de proteção: óculos, avental, luvas e máscaras descartáveis;
- Uma área designada deve ser definida para reconstituição (preferivelmente sob sistema de fluxo

laminar). A superfície de trabalho deve ser protegida por papel absorvente descartável, com base de plástico;

- Todos os itens utilizados para reconstituição, administração ou limpeza, incluindo as luvas, devem ser colocados em sacos de lixo descartáveis, de alto risco, para incineração em temperatura elevada. O 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, ou água e sabão, ou solução de bicarbonato de sódio, mas não se deve esfregar a pele com escova. Neste caso, deve-se procurar avaliação médica;
- 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.

POSOLOGIA

A epirrubina é um fármaco citotóxico normalmente administrado por via intravenosa. Não é ativa quando administrada por via oral e não deve ser injetada por via intramuscular ou intratecal.

Administração intravenosa (IV)

Normalmente, a dose é calculada com base na área de superfície corpórea (mg/m²). A dose total de TECNOMAX[®] por ciclo a ser administrada pode variar de acordo com o uso, dentro de um esquema de tratamento específico (por exemplo, administrada como agente único ou em combinação com outros fármacos citotóxicos) e de acordo com a indicação terapêutica (por exemplo, no tratamento de câncer de pulmão, a epirrubina também é utilizada em doses mais altas que as convencionais). 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). Como a principal via de eliminação da epirrubina é o sistema hepatobiliar, a dose deve ser reduzida em pacientes com função hepática comprometida para evitar aumento da toxicidade global. Normalmente, as diretrizes utilizadas para redução da dose na função hepática comprometida, são baseadas nos níveis de bilirrubina e TGO conforme segue:

	Redução da dose
Bilirrubina entre 1,2-3,0 mg/dL ou TGO 2 - 4 vezes o limite superior da normalidade:	50%
Bilirrubina > 3 mg/dL ou TGO > 4 vezes o limite superior da normalidade:	75%

O extravasamento de TECNOMAX[®] durante a injeção pode originar lesões teciduais graves, até mesmo necrose. A injeção em vasos pequenos ou injeções repetidas na mesma veia podem causar esclerose venosa. Considerando que o extravasamento perivascular do medicamento é seguido por efeitos tóxicos locais sérios, recomenda-se injetar o medicamento preferencialmente em equipo de fluxo livre de infusão IV de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glicose ou dextrose a 5%, com a duração da infusão variando de 3-5 minutos (período curto) até 30 minutos. Deixar correr a solução de infusão na veia após a administração do medicamento.

Agente isolado

A dose mais comumente utilizada tem sido 75-90 mg/m². A dose deve ser repetida com intervalo de 21 dias; a dose total de cada ciclo pode ser dividida em dois dias sucessivos. O esquema de dosagem deve, de qualquer maneira, levar em conta o quadro hematológico do paciente. Em particular, é recomendada uma dose mais baixa para pacientes cuja função medular tenha sido diminuída por quimioterapia ou radioterapia anteriores e na idade avançada.

Associação quimioterápica

Quando o TECNOMAX[®] é utilizado associado a outros agentes antitumorais, a dose deve ser reduzida. Um estudo comparativo no carcinoma avançado da mama realizado com terapia combinada, mostrou que a associação FEC (5-FU, epirrubina, ciclofosfamida) é tão eficaz quanto FAC (5-FU, doxorubicina, ciclofosfamida), quando os componentes epirrubina e doxorubicina são administrados na dose de 50 mg/m².

Câncer de mama

Doses de 135 mg/m² como agente único e de 120 mg/m² em combinação, a intervalos de 3-4 semanas, no tratamento de câncer de mama em fase inicial com linfóndeos positivos.

Atenção: este medicamento é um similar que passou por testes e estudos que comprovam a sua eficácia, qualidade e segurança, conforme legislação vigente.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

TECNOMAX[®] deve ser administrado apenas sob supervisão de médicos especialistas com experiência em terapia citotóxica. Em particular, o tratamento com altas doses do fármaco necessita de atenção especial para possíveis complicações clínicas devido à mielossupressão profunda. No entanto, altas doses de epirrubina foram administradas a um grande número de pacientes não-tratados (tanto para doença avançada ou para tratamento adjuvante) e causaram eventos adversos iguais aos observados nas doses convencionais, exceto para o grau (gravidade) de neutropenia reversível (< 500 neutrófilos/ μ L) que ocorreu na maioria dos pacientes. Apenas alguns destes pacientes necessitaram de hospitalização por complicações infecciosas graves. Antes de iniciar o tratamento com a epirrubina os pacientes devem recuperar-se de toxicidades agudas (como estomatite, neutropenia, trombocitopenia e infecções generalizadas) de um tratamento citotóxico anterior. O tratamento inicial com a epirrubina também deve ser precedido por uma monitorização cuidadosa no período basal de vários parâmetros laboratoriais, tais como hemograma, níveis plasmáticos de bilirrubina sérica, enzimas hepáticas, e creatinina, bem como da função cardíaca através da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE). Durante cada ciclo do tratamento, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados para possíveis complicações clínicas devido à mielossupressão. Pode ser necessária medicação de suporte para o tratamento de neutropenia severa e complicações infecciosas severas. A monitorização da cardiotoxicidade potencial é também importante, especialmente com exposição cumulativa maior de epirrubina.

Função Cardíaca

Devido ao risco conhecido de desenvolvimento de cardiomiopatia induzida por antraciclina, que é dose-dependente, a dose cumulativa de 900-1000 mg/m² só deve ser excedida com extrema cautela, tanto com doses convencionais como com doses altas por ciclo. Acima deste nível de dose, o risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) aumenta muito. Portanto, a função cardíaca deve ser avaliada antes do tratamento e deve ser cuidadosamente monitorizada durante a terapia para minimizar o risco de ocorrência de ICC. Recomenda-se que seja realizado um ECG antes e após cada ciclo de tratamento. Alterações no traçado do ECG, como achatamento ou inversão da onda P, depressão do segmento ST ou início de arritmias, são geralmente indicações de toxicidade aguda, porém transitórias (reversíveis) e não precisam, necessariamente, ser consideradas indicações para a interrupção do tratamento. No entanto, a redução persistente da voltagem QRS e o prolongamento, além dos limites normais do intervalo sistólico, são frequentemente associados com cardiomiopatia induzida por antraciclina. A toxicidade cardíaca tardia resulta de uma característica da cardiomiopatia que é manifestada por redução na FEVE e/ou sinais e sintomas de ICC como taquicardia, dispnéia, edema pulmonar, hepatomegalia, ascite, efusão pleural e ritmo de galope. O risco de comprometimento cardíaco sério pode ser diminuído através de monitorização regular da FEVE durante o curso de tratamento com pronta descontinuação da epirrubina ao primeiro sinal de função comprometida. O método de escolha para as avaliações periódicas da função cardíaca é a avaliação da FEVE medida através de angiografia por radionuclídeo (MUGA) ou ecocardiograma (ECO). Quando uma avaliação pré-tratamento (fase basal) da FEVE estiver disponível, este parâmetro pode ser utilizado como indicador da função cardíaca durante o tratamento com epirrubina. Como regra geral, em pacientes com valor de FEVE basal normal (50%), redução absoluta de 10% ou declínio abaixo do nível limite de 50%, são indicativos de comprometimento da função cardíaca e a continuação do tratamento com a epirrubina em tais circunstâncias, deve ser cuidadosamente avaliada. O risco potencial de cardiotoxicidade pode ser aumentado em pacientes que receberam radioterapia anterior ou concomitante à área pericárdica mediastinal, em pacientes tratados anteriormente com outras antraciclina e/ou antracenedionas ou pacientes com histórico de doença cardíaca. No estabelecimento das doses cumulativas máximas de epirrubina deve ser considerada toda a terapia concomitante com agentes potencialmente cardiotoxicos. O diagnóstico clínico precoce da insuficiência cardíaca provocada pelo medicamento, parece ser essencial para o tratamento bem sucedido com digitálicos, diuréticos, vasodilatadores periféricos, dieta com baixo teor de sal e repouso.

Toxicidade Hematológica

A exemplo do que ocorre com outros agentes citotóxicos, a epirrubina pode produzir mielossupressão. O perfil hematológico deve ser avaliado antes e durante cada ciclo do tratamento, incluindo contagem diferencial dos glóbulos brancos. Leucopenia reversível, dose-dependente e/ou granulocitopenia (neutropenia) são as manifestações predominantes da toxicidade hematológica da epirrubina, constituindo a toxicidade aguda limitante da dose mais comum desse fármaco. A leucopenia e a neutropenia são, geralmente, mais graves com esquemas de altas doses, atingindo os valores mais baixos (nadir), na maioria dos casos, entre o 10° e o 14° dia após a administração do fármaco. Estes efeitos são, usualmente, transitórios, com a normalização da contagem de glóbulos brancos/neutrófilos, na maioria dos casos, até o 21° dia. Trombocitopenia e anemia podem, também, ocorrer. A leucopenia deve ser cuidadosamente monitorizada, pois pode ocorrer mielossupressão profunda ocasionando febre, infecção, sepse, choque séptico, hemorragia, hipóxia tecidual ou morte. Nesses casos, medidas de suporte devem ser tomadas como: antibióticos intravenosos, fatores estimulantes de colônia, transfusões, etc.

Leucemia secundária: A ocorrência de leucemia mielóide aguda secundária, com ou sem fase pré-leucêmica, foi relatada em pacientes tratados com antraciclina. 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. O período de latência costuma ser de 1 a 3 anos.

Carcinogênese, Mutagênese e Distúrbio da Fertilidade

A epirrubina é mutagênica, clastogênica e carcinogênica em animais e, poderia induzir dano cromossômico em espermatozoides humanos.

Homens submetidos a tratamento com epirrubina devem utilizar medidas contraceptivas efetivas, pois a epirrubina pode induzir alterações na espermato gênese. A administração de epirrubina pode causar amenorréia ou menopausa prematura em mulheres.

Gastrointestinal

A epirrubina 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 epirrubina é extensivamente metabolizada pelo fígado e sua principal via de eliminação é o sistema hepatobiliar. Os níveis de bilirrubina, TGO, TGP e fosfatase alcalina devem ser avaliados antes e durante o tratamento com epirrubina. Pacientes com bilirrubina ou enzimas hepáticas elevadas podem apresentar *clearance* mais lento do fármaco, ocasionando um aumento de toxicidade geral. Doses reduzidas são recomendadas em pacientes com função hepática comprometida, conforme recomendamos na tabela abaixo:

	Redução da dose
Bilirrubina entre 1,2-3,0 mg/dL ou TGO 2 - 4 vezes o limite superior da normalidade:	50%
Bilirrubina > 3 mg/dL ou TGO > 4 vezes o limite superior da normalidade:	75%

Pacientes com insuficiência hepática grave não devem receber epirrubina.

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.

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.