

# Brecila®

## cloridrato de epirrubina



### Forma farmacológica e apresentações:

Brecila® 10mg (cloridrato de epirrubina 2 mg/mL) é apresentado em cartucho com 1 frasco-ampola contendo 10mg de cloridrato de epirrubina em 5 mL de solução injetável.  
 Brecila® 20mg (cloridrato de epirrubina 2 mg/mL) é apresentado em cartucho com 1 frasco-ampola contendo 20mg de cloridrato de epirrubina em 10 mL de solução injetável.  
 Brecila® 50mg (cloridrato de epirrubina 2 mg/mL) é apresentado em cartucho com 1 frasco-ampola contendo 50mg de cloridrato de epirrubina em 25 mL de solução injetável.

**USO ADULTO**  
**USO INJETÁVEL POR VIA INTRAVENOSA OU INTRAVESICAL (vide "Posologia")**  
**CUIDADO-AGENTE CITO-TÓXICO**

**Composição:**  
 Cada ml do frasco-ampola contém:  
 Cloridrato de epirrubina.....2 mg  
 Excipientes q.s.p.  
 (Excipientes: ácido clorídrico 37%, dextrose de sódio, água para injetáveis).

### 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.

Brecila® (cloridrato de epirrubina) deve ser conservado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Descartar imediatamente qualquer solução não utilizada.

O prazo de validade de Brecila® (cloridrato de epirrubina) 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 com lavagens abundantes com água e sabão ou solução de bicarbonato de sódio. Evitar abradimento da pele com escovas durante a lavagem. 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 (vide "Posologia" – Medidas de proteção).

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Brecila® (cloridrato de epirrubina) é apresentado na forma de solução injetável pronta para o uso e pode ser administrada por via intravenosa ou intravesical.

**Propriedades farmacodinâmicas**  
 Brecila® (cloridrato de epirrubina) é um agente citotóxico anticâncer. Embora se saiba que as antirrubinas possuem interferir em várias funções bioquímicas e biológicas das células eucariotas, o mecanismo preciso das propriedades citotóxicas e/ou antiproliferativas de Brecila® (cloridrato de epirrubina) ainda não foi completamente elucidado.

Estudos de cultura de células demonstraram penetração celular rápida, com localização do fármaco principalmente no núcleo. Em nível molecular, Brecila® (cloridrato de epirrubina) forma um complexo com o DNA por intercalação dos seus anéis planos entre os pares de base nucleotídicas, com consequente inibição da síntese dos ácidos nucleotídicos (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 citotóxica. A Brecila® (cloridrato de epirrubina) também inibe a atividade na DNA helicase, prevenindo a separação enzimática da dupla fita de DNA e interferindo na replicação e transcrição. Conforme observado para a doxorubicina, Brecila® (cloridrato de epirrubina) também está envolvida nas reações de oxidoglicação com a produção de radicais livres altamente reativos e altamente tóxicos. A atividade antiproliferativa e citotóxica de Brecila® (cloridrato de epirrubina) podem resultar em qualquer dos mecanismos mencionados e ainda podem existir outros.

**In vivo.** Brecila® (cloridrato de epirrubina) é citotóxica para uma variedade de linhagens de células murinas e humanas estabelecidas e de culturas primárias de tumores humanos. In vivo, Brecila® (cloridrato de epirrubina) também é ativa contra uma variedade de tumores murinos e xenotransplantes humanos em camundongos alícticos, incluindo tumores de mama.

**Estudos Clínicos**  
 Terapia adjuvante de Pacientes com Câncer de Mama Inicial. Dois estudos randomizados, multicêntricos e abertos avaliaram o uso da epirrubina na dose de 100 a 120 mg/m<sup>2</sup> em combinação com a ciclofosfamida e o fluorouracila 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/m<sup>2</sup> de epirrubina por ciclo em combinação com a ciclofosfamida e com a fluorouracila (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 epirrubina ou para o esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracila). O estudo GFEA-05 avaliou o uso de 100 mg/m<sup>2</sup> de epirrubina por ciclo em combinação com a fluorouracila e com a ciclofosfamida (FEC-100). Esse estudo randomizou mulheres pré e pós-menopáusicas para receberem o esquema FEC-100 ou um esquema de dose mais baixo 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 estrogênio e para progesterona em um tumor histológico de grau 2 ou 3. Total de 1281 mulheres participaram desses estudos. As pacientes com tumores T4 não foram elegíveis para nenhum dos estudos.

A Tabela 1 mostra os esquemas de tratamento que as pacientes receberam. O endpoint primário dos estudos foi sobrevida livre de recidiva, ou seja, o tempo para ocorrência de uma recidiva local, regional, ou distante, ou óbito relacionado à doença. As pacientes com câncer de mama contralateral, com segunda malignidade primária ou óbito por outras doenças. As pacientes com câncer de mama foram censuradas no momento da última visita antes desse evento.

Tabela 1. Esquemas Terapêuticos nos Estudos de Fase 3 de pacientes com Câncer de Mama Precoces

Grupos de tratamento	Agente	Esquema
MA-5 <sup>a</sup> N=716	CEF-120 (total, 6 ciclos) <sup>a</sup> N=358	75 mg/m <sup>2</sup> VO, dias 1-15, a cada 28 dias 60 mg/m <sup>2</sup> IV, dias 1 & 8, a cada 28 dias 500 mg/m <sup>2</sup> IV, dias 1 & 8, a cada 28 dias
	CMF (total, 6 ciclos) N=360	100 mg/m <sup>2</sup> VO, dias 1-15, a cada 28 dias 40 mg/m <sup>2</sup> IV, dias 1 & 8, a cada 28 dias 800 mg/m <sup>2</sup> IV, dias 1 & 8, a cada 28 dias
GFEA-05 <sup>a</sup> N=565	FEC-100 (total, 6 ciclos) N=276	ciclofosfamida epirrubina fluorouracila
	FEC-50 (total, 6 ciclos) N=289	500 mg/m <sup>2</sup> IV, dia 1, a cada 21 dias 50 mg/m <sup>2</sup> IV, dia 1, a cada 21 dias 500 mg/m <sup>2</sup> IV, dia 1, a cada 21 dias

<sup>a</sup>em mulheres submetidas à lumpectomia, a radioterapia na mama deveria ser administrada após o término da quimioterapia do estudo.

<sup>b</sup>As pacientes também receberam antiobiototerapia com trimetoprima e fluorocinolona durante o período da quimioterapia, desde que 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 de 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 ≥4 linfonodos envolvidos. As características demográficas e do tumor foram bem balanceadas entre os braços de tratamento de cada estudo. Os endpoints de eficácia de sobrevida Livre de Recidiva (SLR) e de Sobrevida Global (SG) foram analisados utilizando-se os métodos de Kaplan-Meier nas populações de pacientes com intenção-de-tratamento (ITT) de cada estudo.

Os resultados para o endpoint foram inicialmente analisados após 5 anos de acompanhamento e estes resultados são apresentados no texto a seguir e na Tabela 2. Os resultados após 10 anos de acompanhamento são apresentados na Tabela 2. No estudo MA-5, a terapia de combinação contendo epirrubina (CEF-120) apresentou SLR significativamente mais longo que a terapia com CMF (as estimativas de 5 anos foram de 62% versus 53%, logrank estratificado para SLR Global p<0,013). A redução estimada do risco de morte foi de 24% em 5 anos. A SG também foi maior para o esquema CEF-120 do que para o esquema com CMF (estimativa de 5 anos de 77% versus 70%, logrank estratificado para SG p=0,043; logrank não-estratificado p=0,13). A redução estimada do risco de morte foi de 29% em 5 anos.

No estudo GFEA-05, as pacientes tratadas com um regime com doses menores de epirrubina (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 do 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 VEF-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. Resultado de eficácia dos Estudos de Fase 3 em pacientes com Câncer de Mama Precoces

	Estudo MA-5		Estudo GFEA-05	
	CEF-120 N = 358	CMF N = 360	FEC-100 N = 276	FEC-50 N = 289
<b>SLR em 5 anos (%)</b>	62	53	65	52
Razão de risco <sup>a</sup>	0,076 (0,62, 0,96)			
IC 95% bi-caudal	(0,60, 0,96)			
Teste logrank estratificado	(p = 0,013)			
<b>SG em 5 anos (%)</b>	77	70	76	65
Razão de risco <sup>a</sup>	0,71 (0,52, 0,98)			
IC 95% bi-caudal	(0,52, 0,98)			
Teste logrank estratificado **	(p = 0,043) (p=0,07)			
<b>SLR em 10 anos (%)</b>	51	44	49	43
Razão de risco <sup>a</sup>	0,78 (0,63, 0,95)			
IC 95% bi-caudal	(0,63, 0,95)			
Teste logrank estratificado **	(p = 0,017) (p não-estratificado = 0,023) (p não-estratificado = 0,09)			
<b>SG em 10 anos (%)</b>	61	57	56	50
Razão de risco <sup>a</sup>	0,82 (0,65, 1,04)			
IC 95% bi-caudal	(0,65, 1,04)			
Teste logrank estratificado **	(p = 0,100) (p não-estratificado = 0,18) (p não-estratificado = 0,39)			

<sup>a</sup> Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.  
<sup>\*\*</sup> As pacientes do estudo MA-5 foram estratificadas por status nodal (1-3, 4-10 e > 10 nódulos positivos), tipo de cirurgia inicial (lumpectomia versus mastectomia), e por status do receptor hormonal (ER ou PR positivo (> 10 fmo), ambos negativos (< 10 fmo), ou status desconhecido). As pacientes do estudo GFEA-05 foram estratificadas por status nodal (1-3, 4-10 e > 10 nódulos positivos).  
<sup>†</sup> Razão de risco: CMF: FEC-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

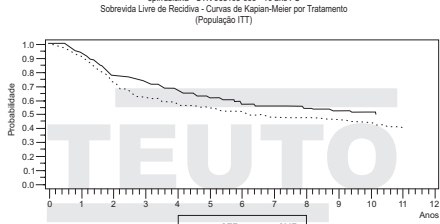


Figura 2. Sobrevida Global no Estudo MA-5

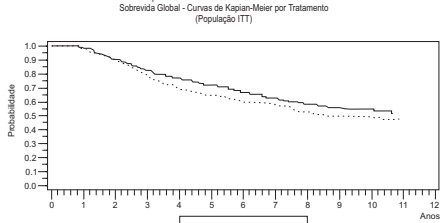


Figura 3. Sobrevida Livre de Recidiva no Estudo GFEA-05

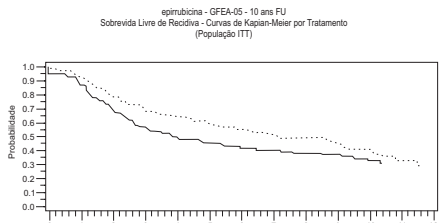
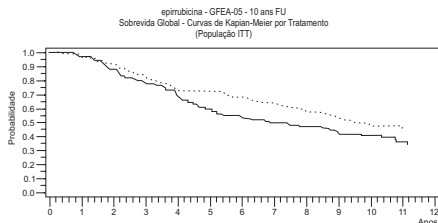


Figura 4. Sobrevida Global no Estudo GFEA-05

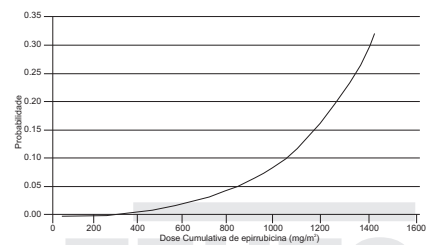


Veja Tabela 2 para estatísticas das análises de 5 a 10 anos.

### 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 de epirrubina (Figura 5). O risco estimado das pacientes tratadas com epirrubina desenvolverem Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) clinicamente evidente foi de 0,9% com uma dose cumulativa de 550 mg/m<sup>2</sup>, 1,6% com 700 mg/m<sup>2</sup>, e 3,3% com 900 mg/m<sup>2</sup>. No tratamento adjuvante do câncer de mama, a dose cumulativa máxima utilizada nos estudos clínicos foi de 720 mg/m<sup>2</sup>. O risco de desenvolvimento de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) na ausência de outros fatores de risco cardíaco aumentou gradualmente após uma dose cumulativa de 900 mg/m<sup>2</sup> de epirrubina.

Figura 5. Risco de ICC em 9144 Pacientes Tratadas com epirrubina

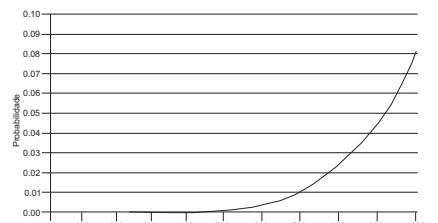


Em outro levantamento retrospectivo de 469 pacientes com câncer de mama metastático ou precoce tratadas com epirrubina, o risco relativo de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) foi comparável ao observado no estudo de maior porte com mais de 9000 pacientes.

### Leucemia Secundária

Uma análise de 7110 pacientes que receberam terapia adjuvante com epirrubina nos estudos clínicos controlados como um componente de esquema poli-quimioterápicos para câncer de mama precoce, demonstrou um risco cumulativo de leucemia mieloide aguda secundária ou síndrome mieloplasia (LMA/SM) de cerca de 0,27% (IC 95% aproximado, 0-14,4) 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/SM aumentou com o aumento das doses cumulativas de epirrubina conforme mostra a figura 6.

Figura 6. Risco de LMA/SM em 7110 Pacientes Tratadas com epirrubina



As taxas de LMA/SM aumentaram com a dose de epirrubina por ciclo, e por acumulo de dose. Por exemplo, no estudo MA-5 em pacientes que receberam doses intensivas de epirrubina (120 mg/m<sup>2</sup>), a incidência de LMA/SM foi de 1,7% em 5 anos sem casos adicionais observados durante o seguimento periódico de 6 anos (anos 6-10) do período de acompanhamento. A probabilidade cumulativa de desenvolvimento de LMA/SM mostrou ser particularmente aumentada em pacientes que receberam mais do que a dose cumulativa máxima recomendada de epirrubina (720 mg/m<sup>2</sup>) ou ciclofosfamida (6.300 mg/m<sup>2</sup>), conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3. Probabilidade cumulativa de LMA/SM em relação às doses cumulativas de epirrubina e ciclofosfamida

Anos a partir do início do Tratamento	Probabilidade Cumulativa de Desenvolvimento de LMD/SM % (IC 95%)	
	Dose Cumulativa de ciclofosfamida ≤ 6.300 mg/m <sup>2</sup>	Dose cumulativa de ciclofosfamida > 6.300 mg/m <sup>2</sup>
3	Dose Cumulativa e epirrubina ≤ 720 mg/m <sup>2</sup> N=760	Dose Cumulativa e epirrubina > 720 mg/m <sup>2</sup> N=111
	0,12 (0,01-0,22)	0,00 (0,00-0,00)
5	Dose Cumulativa e epirrubina ≤ 720 mg/m <sup>2</sup> N=990	Dose Cumulativa e epirrubina > 720 mg/m <sup>2</sup> N=281
	0,25 (0,06-0,42)	0,31 (0,00-0,75)
8	Dose Cumulativa e epirrubina ≤ 720 mg/m <sup>2</sup> N=990	Dose Cumulativa e epirrubina > 720 mg/m <sup>2</sup> N=281
	0,37 (0,13-0,61)	0,31 (0,00-0,75)

### PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

#### Absorção

Brecila® (cloridrato de epirrubina) não é absorvida pelo trato gastrointestinal. Uma vez que o fármaco é extremamente irritante para os tecidos, deve ser administrado por via intravenosa. Foi demonstrado que a administração intravenosa é efetiva; a passagem da epirrubina para a circulação sistêmica por essa via de administração é mínima.

**Distribuição**

Após administração IV, Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) 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 40L/kg. No entanto, apesar de seu amplo volume de distribuição, Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) não atravessa a barreira hematoencefálica em quantidades detectáveis. A taxa de ligação da eprubicina às proteínas plasmáticas, predominantemente à albumina, é de cerca de 77% e não é afetada pela concentração do fármaco. Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) também parece se concentrar nas hemácias; as concentrações no sangue total são aproximadamente duas vezes as encontradas no plasma.

**Metabolismo**

Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) é amplamente e rapidamente metabolizado pelo fígado além de ser metabolizada por outros órgãos e células, incluindo as hemácias. Foram identificadas quatro vias metabólicas principais: (1) redução do grupo acetil-C-13 com a formação do derivado 13(a)-diidro- eprubicinol; (2) conjugação tanto do fármaco inalterado como do eprubicinol com ácido glicoxílico; (3) perda da porção açúcar amido por meio de um processo hidrolítico com a formação das açúcares doxorrubicina e doxorrubina; e (4) perda da porção açúcar amido por meio de um processo redox com a formação do aglycone 7-desoxi-doxorrubicina e da aglycone 7-desoxi-doxorubicinol. O eprubicinol apresenta um decimo da atividade citotóxica in vitro da eprubicina. Como os níveis plasmáticos de eprubicinol são menores que os do fármaco inalterado, é improvável que eles atinjam concentrações in vivo suficientes para citotoxicidade. Nenhuma atividade ou toxicidade significativa foi relatada para os outros metabólitos. Do ponto de vista metabólico, a 4<sup>a</sup>-O-glicoxilação, distingue a eprubicina da doxorrubicina e pode ser responsável por sua toxicidade reduzida.

**Excreção**

Em pacientes com funções hepática e renal normais, os níveis plasmáticos de Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) após a administração IV de 60-120 mg/mL e seguem um padrão decrescente exponencial, com uma fase terminal lenta (t<sub>1/2</sub>) de 30-40 horas. Essas doses estão dentro dos limites de linearidade farmacocinética. A meia-vida terminal do eprubicinol é semelhante à da eprubicina. A depuração plasmática está no intervalo de 0,9 a 1,4 L/min.

Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) e seus principais metabólitos são eliminados por meio de excreção biliar e, em menor grau, pela excreção urinária. Os dados de balanço de massa de 1 paciente encontraram cerca de 60% das doses radioativas totais nas fezes (34%) e urina (27%). Esses dados são consistentes com os de 3 pacientes com obstrução extra-hepática e drenagem percutânea, onde aproximadamente 60-80% de Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) e seus metabólitos foram excretados na forma de eprubicinol ou de seus principais metabólitos na bile e na urina, respectivamente, em 4 dias após o tratamento.

**Farmacocinética em Populações Especiais**

**Insuficiência Hepática**

Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) é eliminada tanto por metabolismo hepático como por excreção biliar e o clearance é reduzido em pacientes com disfunção hepática. Em um estudo de efeito da disfunção hepática, as pacientes com tumores sólidos foram classificadas em 3 grupos. Pacientes do Grupo I (n=22) apresentaram níveis de TGO acima do limite superior da normalidade (mediana: 93 U/L) e níveis séricos de bilirrubina normais (mediana: 0,5 mg/dL) e receberam doses de eprubicina de 12,5 a 90 mg/m<sup>2</sup>. Os pacientes do Grupo 2 apresentaram alterações nos níveis séricos tanto no TGO (mediana: 175 U/L) como de bilirrubina (mediana: 2,7 mg/dL) e foram tratados com uma dose de eprubicina de 32 mg/m<sup>2</sup> (n=15). Suas farmacocinéticas foram comparadas com as dos pacientes com valores séricos normais de AST e bilirrubina, que receberam doses de eprubicina de 12,5 a 120 mg/m<sup>2</sup>. A mediana de clearance plasmático da eprubicina 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 "Toxicologia e Advertências e Precauções").

**Insuficiência renal**

Não foram observadas alterações significativas na farmacocinética da eprubicina ou de seu principal metabólito, eprubicinol 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 "Toxicologia e Advertências e Precauções"). Pacientes submetidas à diálise não foram estudadas.

**Dados de Segurança Pré-Clinicos**

A eprubicina é mutagênica, clastogênica e carcinogênica em animais.

**INDICAÇÕES**

Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) apresenta resposta terapêutica significativa em várias neoplasias, entre as quais: carcinoma da mama, linfomas malignos, sarcomas de partes moles, carcinoma gástrico, carcinoma hepático, câncer do pâncreas, carcinoma do estômago, carcinoma da região do ângulo cecocolônico, carcinoma pulmonar, carcinoma do ovário, leucemias. Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) é indicado no tratamento dos carcinomas superficiais da bexiga (de células transicionais, carcinoma in situ) e na profilaxia das recidivas após ressecção transuretral.

**CONTRADIÇÕES**

**Contra**

Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) deve ser administrada apenas sob supervisão de médicos especialistas com experiência em terapia citotóxica.

Em particular, o tratamento com altas doses do fármaco (> 90 mg/m<sup>2</sup> a cada 3-4 semanas) necessita de atenção especial para possíveis complicações clínicas devido à mielosupressão profunda. No entanto, altas doses de eprubicina 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/L) que ocorre na maioria dos pacientes. Alguns desses pacientes necessitaram de hospitalização por complicações clínicas graves.

O tratamento inicial com Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) deve ser precedido por monitoração cuidadosa no período basal de vários parâmetros laboratoriais bem como da função cardíaca. Os pacientes devem recuperar-se das toxicidades agudas (como esteróides, neutropenia, tromboцитopenia e disfunções genitotóxicas) de tratamentos citotóxicos prévios antes de iniciar o tratamento com Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina).

**Função cardíaca**

Durante cada ciclo do tratamento os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente e frequentemente.

**Função cardíaca**

O risco de cardiotoxicidade no tratamento das antitransínicas pode ser manifestado por precece (aguda) e tardia.

**Eventos precoces**

Cardiotoxicidade precoce de Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) consiste principalmente em taquicardia sinusal ou anomalias no eletrocardiograma (ECG) como alterações na onda ST-T não específicas. Também foram relatadas taquiaritmias, incluindo contração prematura ventricular, taquicardia ventricular e bradicaardia, assim como bloqueio atrioventricular e bundlebranching.

**Eventos tardios**

Esses efeitos geralmente não predizem subseqüente desenvolvimento de cardiotoxicidade tardias; são raramente de importância clínica e não são geralmente considerados na descontinuação do tratamento com Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina).

**Função cardíaca**

O risco de desenvolvimento de falência cardíaca congestiva aumenta rapidamente com o aumento da dose cumulativa total em excesso de 900 mg/m<sup>2</sup> de Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina), esta dose só deve ser excedida com extrema cautela (vide "Propriedades Farmacocinéticas - Estudos Clínicos"). A função cardíaca deve ser avaliada antes do tratamento e deve ser cuidadosamente monitorada durante a terapia para minimizar o risco de ocorrência de ICC grave. 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 agúchas, são geralmente indicações de toxicidade aguda, porém transitória (reversível) 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 síctolico, são frequentemente associados com cardiomiopatia induzida por antitransínicas. A redução da fração ventricular esquerda (FEV), conforme verificado por eocardiograma (ECO) ou por angiograma com radionucléotido (MUGA), é o evento mais preditivo de cardiomiopatia tardia cumulativa dose-dependente. Quando uma avaliação pré-tratamento (base basal) da FEV estiver disponível, este parâmetro pode ser utilizado como indicador da função cardíaca durante o tratamento com eprubicina.

Como regra geral, em pacientes com valor da FEVE basal normal (>50%), redução absoluta >10% ou declínio abaixo do nível limite de 50%, são indicativos de comprometimento da função cardíaca e a continuação do tratamento com Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) em tais circunstâncias, deve ser cuidadosamente avaliada. O risco potencial de cardiotoxicidade pode ser aumentado em pacientes que tenham recebido radioterapia anterior ou concomitante à área pericárdica mediastinal, em pacientes tratados anteriormente com outras antitransínicas e/ou antineoplásicas ou em pacientes com histórico anterior de doença cardíaca. No estabelecimento das doses cumulativas máximas de eprubicina, a administração de qualquer terapia concomitante com agentes potencialmente cardiotoxicos deve ser levada em consideração. É provável que a toxicidade da eprubicina e outras antitransínicas e antineoplásicas seja aditivo.

O diagnóstico clínico precoce da insuficiência cardíaca provocada pelo medicamento, parece ser essencial para um tratamento bem sucedido com digitálicos, diuréticos, vasodiladores periféricos, dieta com baixo teor de sal e repouso.

**Toxicidade Hematológica**

A exemplo do que ocorre com outros agentes citotóxicos, Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) pode produzir mielosupressão. O perfil hematológico deve ser avaliado antes e durante cada ciclo de terapia com Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina), incluindo contagem dos glóbulos brancos diferenciados. Leucopenia reversível dependente da dose é outro granulocitopenia (neutropenia) são as manifestações predominantes da toxicidade hematológica de Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina), constituindo a toxicidade aguda/inicial de dose mais comum desse fármaco. A neutropenia e a neutropania são, geralmente, mais graves com esquemas de altas doses, alcançando um nadir, na maioria dos casos, entre 10<sup>a</sup> e 14<sup>a</sup> dias após a administração do fármaco. Esses efeitos são, usualmente, transitórios, com a normalização da contagem de glóbulos brancos/segmentos, na maioria dos casos, até o 21<sup>o</sup> dia. Trombocitopenia e anemia também podem ocorrer. As consequências

clínicas mais graves da mielosupressão incluem febre, infecção, sepsesepticemia, choque séptico, hemorragia, hipóxia tecidual ou morte.

**Leucemia Secundária**

Leucemia secundária, com ou sem fase pré-leucêmica, foi relatada em pacientes tratados com antitransínicas, incluindo o ontrato de eprubicina. A leucemia secundária é mais comum quando a altas doses de fármacos são administradas em combinação com agentes antineoplásicos levais ad DNA, quando os pacientes são pré-tratados intensivamente com fármacos citotóxicos ou quando as doses de antitransínicas são aumentadas. Essas leucemias possuem um período de latência de 1 a 3 anos (vide "Propriedades Farmacocinéticas - Estudos Clínicos").

**Gastrintestine**

Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) é emetogênica. A mucosite/esteomatite geralmente aparece no início do tratamento com o fármaco e, se grave, pode progredir em ulcero das para áreas extensas. A maioria dos pacientes se recupera desse evento adverso até a terceira semana de terapia.

**Função Hepática**

A principal via de eliminação da Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) é o sistema hepatobiliar. Os níveis de bilirrubina sérica total e de aspartato transaminase (TGO) devem ser avaliados antes e durante o tratamento com Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina). Pacientes com bilirrubina ou TGO devem apresentar clearance mais lento ao fármaco, com um aumento da toxicidade geral. Doses mais baixas são recomendadas nesses pacientes (vide "Toxicologia e Advertências e Precauções - Farmacocinética em Populações Especiais"). Pacientes com insuficiência hepática não devem receber Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) (vide "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 "Toxicologia").

**Efeitos no Local de Infusão**

Fatores como peso residual na infusão do fármaco em caso de pequeno calibre ou de infusão repetidas na mesma veia. Seguir os procedimentos de administração recomendados podem minimizar o risco de flebitis/fonlebitis no local de infusão (vide "Toxicologia").

**Extratratamento**

O extravasamento de Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) durante a administração IV pode produzir dor local, lesões teciduais (vesiculação, úlcera) grave e necrose. Para minimizar o risco de extravasamento do medicamento e ter certeza que a veia seja adequada para administração do fármaco, é aconselhável administrar o fármaco através de equipamento com infusão de cerca de 0,20-0,9% em fluxo livre, após verificar que a agulha esteja adequadamente colocada na veia. Caso ocorra sinais ou sintomas de extravasamento durante a administração intravenosa de Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina), a infusão do fármaco deve ser interrompida.

**Outros**

Assim como ocorre com outros agentes citotóxicos, tromboflebite e fenômenos tromboembólicos, incluindo embolia pulmonar (talvez em alguns casos, foram coincidentemente relacionados com o uso de eprubicina). Síndrome de fígado gorduroso (Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) pode induzir à hiperúricemia devido ao extenso catabolismo das purinas que acompanham a ruptura de células neoplásicas induzida pelo fármaco (síndrome de fígado 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 allopurinol para prevenir a hiperúricemia podem minimizar as complicações potenciais da síndrome de fígado tumoral.

Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) pode potencializar a toxicidade de outras terapias antineoplásicas. Isso 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 se iniciar esquemas intensivos de alta dose. Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) pode causar uma coloração avermelhada à urina por um ou dois dias após a administração.

Os pacientes devem ser alertados de que não precisam ficar preocupados caso isso ocorra.

**Advertências e Precauções Adicionais para Outras Vias de Administração**

**Via Intravascular**  
A administração de Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) pode produzir sintomas de ciatite química (por exemplo, dor, irritação, vermelhidão, estragadura, hematúria, descortino vesicular e constrição da bexiga. É necessária atenção especial para problemas de cateterização (por ex., obstrução uretral devido a tumores intravasculares de grande volume).

**Gravidez e lactação**  
Vide "Dados de Segurança Pré-Clinica".  
**Proibição na Fertildade**

Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) pode induzir dano cromossômico em espermatozoides humanos. Homens submetidos a tratamento com Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) devem utilizar métodos contraceptivos efetivos. Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) pode causar amenorréia ou menopausa prematura em mulheres pré-menopáusicas. Usar durante a gravidez

Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) em animais sugere que Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) pode causar danos tanto quando administrada a mulheres grávidas. Se Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) for utilizada durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver usando esse fármaco, ela deve ser comunicada quanto aos danos potenciais para o feto. Não há estudos em mulheres grávidas, portanto Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) deve ser utilizada apenas se os benefícios superarem os riscos potenciais ao feto. Usar durante a lactação

Não se sabe se Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) é excretado no leite humano. Uma vez que muitos fármacos, incluindo outros antineoplásicos, são excretados no leite humano e devido à possibilidade de reações adversas sérias em lactantes, não se recomenda a lactação durante o tratamento com Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina).  
Como resultado, a eficácia e/ou a toxicidade (vide "Advertências e Precauções").  
Acometida aumento à área sob a curva (AUC) da eprubicina em 50% e seu uso deve ser interrompido durante o tratamento com Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina).

Quando administrado antes de Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina), o paclitaxel pode causar aumento das concentrações plasmáticas da eprubicina 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 eprubicina quando esta foi administrada antes do taxano.

**REACÇÕES ADVERSAS**

**Estudos Clínicos**

Foram feitos muitos estudos clínicos com ondtrato de eprubicina, administrada convencionalmente e em altas doses em diferentes indicações. Estão listadas a seguir reações adversas sérias relatadas durante os estudos:  
**Infecções e Infestações:** Infecções.  
**Neoplasias benignas e malignas:** leucemia linfocítica e mielomonocítica agudas.  
**Distúrbios sangüíneos ou inflixão:** leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia.  
**Metabólicas e nutricionais:** anorexia.  
**Distúrbios oculares:** conjuntivite/queratite.  
**Distúrbios cardíacos:** insuficiência cardíaca congestiva.  
**Distúrbios vasculares:** ondes de calor.**Distúrbios gastrointestinais:** náusea/vômito, mucosite/esteomatite, diarreia.  
**Pele e tecidos subcutâneos:** alopecia, toxicidade local, rash/coceira, alterações na pele.**Distúrbios musculoesqueléticos:** artrite.  
**Reações e condições no local de administração:** mal-estar/irritação, febre.  
**Laboratórios:** reduções assintomáticas na fração de ejeção ventricular, alteração no nível de transaminases.  
**Experiência Pré-Comercialização**  
**Sistema imunológico:** anafilaxia.  
**Metabólicas e nutricionais:** desidratação.  
**Distúrbios vasculares:** febre, tromboflebitis, choque.  
**Distúrbios gastrointestinais:** sensação de dor ou queimadura, eroseões, úlceras, herpes, hiperpigmentação da mucosa oral.  
**Pele e tecidos subcutâneos:** eritema, ruiva, hiperpigmentação da pele e unhas, fotossensibilidade, hipersensibilidade da pele irradiada (radiação/termo-terapia), urticária.  
**Distúrbios renais e urinários:** coloração avermelhada na urina por 1 ou 2 dias após a administração.  
**Reações e condições no local de administração:** febre, calafrios.

**POSOLOGIA**

Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) é um fármaco citotóxico normalmente administrado por via intravenosa. No entanto, a administração intravascular mostrou-se benéfica no tratamento de câncer superficial de bexiga, bem como na profilaxia de recidiva de tumor após ressecção transuretral (vide "Advertências e Precauções - Advertências e Precauções Adicionais para Outras Vias de Administração").

Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) não é ativo quando administrado por via oral e não deve ser injetado por via intramuscular

ou intratecal.

**Administração intravenosa (IV)**

Normalmente, a dose é calculada com base na área de superfície corpórea (mg/m<sup>2</sup>). A dose total de Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) por ciclo a ser administrado pode variar de acordo com o uso, dentro de um esquema de tratamento específico (por exemplo, administrado 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, Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) também é utilizada em doses mais altas que as convencionais).

Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) deve ser administrada através de cateter de uma infusão intravenosa correndo livremente (solução fisiológica 0,9% ou solução de glicose 5%). Para minimizar o risco de trombose ou extravasamento perivascular, os períodos de infusão devem variar entre 3 a 20 minutos dependendo da dose e volume da solução de infusão. Não se recomenda uma infusão direta devido ao risco de extravasamento, o qual pode ocorrer mesmo na presença de retorno adequado de sangue mediante aspiração com a agulha (vide "Advertências e Precauções").

**Regime de Dose Inicial Padrão**

Como agente único a dose inicial padrão recomendada de Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina), em adultos, por ciclo de 60 a 120 mg/m<sup>2</sup>. A dose inicial padrão recomendada de Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) quando usada como componente da terapia adjuvante em pacientes com câncer de mama nodulo-axilar positivo é de 100 a 120 mg/m<sup>2</sup>. A dose total inicial padrão por ciclo deve ser administrada com dose única ou dividida em 2 a 3 dias sucessivos. Sob condições de cura normal da toxicidade fármaco induzida (particularmente depressão de medula óssea e estomacal), cada tratamento do ciclo pode ser repetido a cada 3 a 4 semanas. Se Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) for utilizada em combinação com outros medicamentos citotóxicos com toxicidade potencialmente somáticas, a dose recomendada por ciclo, deve ser reduzida adequadamente.

**Regime de Altas Doses Iniciais**

Elavadas doses de Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) podem ser utilizadas no tratamento de câncer de mama e de pulmão. Como agente único a dose recomendada por ciclo em adultos é de até 150 mg/m<sup>2</sup> e deve ser administrada no primeiro dia e em doses divididas nos dias 1, 2, 3 a cada 3 a 4 semanas. Na terapia combinada, a dose máxima recomendada de início é de até 120 mg/m<sup>2</sup> e deve ser administrada no primeiro dia, a cada 3 a 4 semanas.

**Modificação de dose**

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 aguda (creatinina > 3 mg/dL).

**Disfunção Hepática**

Como a principal via de eliminação é o sistema hepatobiliar, a dose deve ser reduzida em pacientes com função hepática comprometida. Os regimes de dosagem devem ser ajustados para refletir a função hepática comprometida baseada nos níveis de bilirrubina sérica e da TGO conforme segue:

Bilirrubina entre 1,2 mg/dL 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 obesos pré-tratados ou para pacientes com infiltração neoplásica da medula óssea (vide "Advertências e Precauções"). O regime e dose inicial padrão é utilizado para pacientes obesos.

**Administração intravascular**

Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) deve ser instalado usando um cateter e o instalado deve ser religado na bexiga por 1 hora. Durante a instalação, o paciente deve ser posicionado para garantir contato mais amplo possível da solução com a mucosa vesical da pélvis. Para evitar diluição pela urina, o paciente deve ser orientado a não ingerir qualquer tipo de líquido nas 12 horas antes da instalação. O paciente deve ser instruído a urinar no final da instalação. A administração intravascular não é apropriada para o tratamento de tumores invasivos que tenham penetrado na camada muscular da parede da bexiga. Evitar exposição do produto à luz solar ou luz direta. Desinstalar e restante da solução não utilizada.

**Instalação Linca**

É recomendada uma instalação única de 80 a 100 mL imediatamente após a ressecção transuretral.  
**Ciclo de 4 a 8 Semanas Seguido por Instalação Mensal**

Recomendam-se instalações semanais de 50 mg (em 25-50 mL de solução salina) por 8 semanas após a ressecção transuretral, iniciando-se 2 a 7 dias após a RTU (ressecção transuretral). Os pacientes podem receber administrações semanais de 50 mg por 8 semanas, seguidas de instalações mensais por 11 meses na mesma dose.

**Insuficiência cardíaca**

Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) não deve ser misturada com outros fármacos e o contato com qualquer outra solução de pH alcalino deve ser evitado, pois isso resultará em hidrólise da eprubicina. Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) não deve ser misturada com heparina devido à incompatibilidade química que pode resultar em precipitação quando os fármacos estão em determinadas proporções. Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) pode ser utilizada em associação com outros agentes antitumorais, mas não se recomenda que seja misturada com outros fármacos na mesma seringa (vide "Interações Medicamentosas").

**Métodos 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 profissões grávidas não devem trabalhar com esse medicamento;  
- o pessoal que manipular Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) deve utilizar vestuário de proteção: óculos, avental, luvas e máscaras descartáveis;  
- todos os equipamentos para reconstituição, administração ou limpeza, incluindo as luvas, devem ser colocados em sacos de lixo descartáveis, de alto risco, para incineração em temperatura elevada. Deramamento ou aquecimento de ser tratado com solução de hipoclorito de sódio diluída (pouco a 1%), de preferência por imersão e depois ao vapor;  
- os profissionais grávidas não devem trabalhar com esse medicamento;  
- o contato ocular com a pele deve ser tratado imediatamente com lavagem abundante com água e sabão, ou solução de bicarbonato de sódio, mas não se deve esfregar a pele com escovas. Nestes casos, deve-se procurar cuidados médicos;  
- em caso de contato com o(s) olho(s), segurar e mantê-lo levantado a pálpabra do(s) olho(s) afetado(s) e lavar com jato de água em quantidade abundante por pelo menos, 15 minutos. Procurar, então, avaliação médica;  
- sempre lave as mãos após a remoção das luvas.

**SUPERDOSAGEM**

Superdosagem aguda com Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) resultará em mielosupressão grave (principalmente leucopenia e trombocitopenia), efeitos tóxicos gastrointestinais (principalmente mucosite) e complicações cardíacas agudas. Pode-se esperar que doses únicas muito altas de Brexial<sup>®</sup> (ondrato de eprubicina) causam degeneração miocárdica aguda dentro de 24 horas e mielosupressão grave dentro de 10 a 14 dias. O tratamento deve ter como objetivo a proteção do paciente durante este período e o uso de terapias como transfusões sanguíneas e isolamento reversível. Insuficiência cardíaca tardia tem sido observada com antitransínicas até 6 meses após a superdosagem. Os pacientes devem ser observados atentamente, e caso surjam sinais de insuficiência cardíaca, devem ser tratados com os esquemas convencionais.

**DIZERES LEGAIS**

N.º de lote, data de fabricação e prazo de validade: VIDE CARTILHO. Para sua segurança mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

Registro M.S. 1.5537.0/16

Farmacêutico Responsável: Dr. Mariano Valdo D. Gonzalez

CPF: 037.3026

Fabricado por: INTAS PHARMACEUTICALS LTD.

Mercado 902, 011-18, Armemêbar - Inda.

Importado por: ACCORD FARMACEUTICALDA

Av. Guató Cabo, 1985 - G.01 - Santo Amaro, São Paulo/SP

Comercializado por:

**LABORATÓRIO**

**TEUTO BRASILEIRO S/A,**

CNP J - 17.159.229/0001-76

VP - D Módulo 11 Qd. 13 - DAJIA

CEP 75132-140 - Anápolis - GO

Indústria Brasileira