

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 CITOOTÓXICO

Composição:
 Cada mL do frasco-ampola contém:
 Cloridrato de epirrubina 2 mg
 Excipientes q.s.p. 1 mL
 (Excipientes: ácido clorídrico 37%, cloreto 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 os olhos, lave 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 antitumoral. Embora se saiba que as antirrubinas possuem interferir em várias funções bioquímicas e biológicas das células eucarióticas, 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 oxidação/redução 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 vitro, 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/m² 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/m² de epirrubina 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 epirrubina ou para o esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracila). O estudo GFEA-05 avaliou o uso de 100 mg/m² de epirrubina por ciclo em combinação com a fluoruracila e com a ciclofosfamida (FEC-100). Esse estudo randomizou mulheres pré e pós-menopáusicas para receberem o esquema FEC-100 ou um esquema de dose mais 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. Um total de 1281 mulheres participaram desses estudos. As pacientes com tumores T4 não foram elegíveis para nenhum dos estudos.

Atabela 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 [*] N=716	CEF-120 (total, 6 ciclos) [†] N=358	75 mg/m ² VO, dias 1-15, a cada 28 dias 60 mg/m ² IV, dias 1 & 8, a cada 28 dias 500 mg/m ² IV, dias 1 & 8, a cada 28 dias
	CMF (total, 6 ciclos) N=360	100 mg/m ² VO, dias 1-15, a cada 28 dias 40 mg/m ² IV, dias 1 & 8, a cada 28 dias 600 mg/m ² IV, dias 1 & 8, a cada 28 dias
GFEA-05 [*] N=565	FEC-100 (total, 6 ciclos) N=276	ciclofosfamida epirrubina fluoruracila
	FEC-50 (total, 6 ciclos) N=289	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 à lumpectomia, a radioterapia na mama deveria ser administrada após o término da quimioterapia do estudo.

[†]As pacientes também receberam antiobiototerapia com trimetoprima e fluoruracilona 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 do que a terapia com CMF (as estimativas de 5 anos foram de 62% versus 53%, logrank estratificado para SLR Global p=0,013). A redução estimada do risco de 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 maiores 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
SLR em 5 anos (%)	62	53	65	52
Razão de risco [*]	0,78 (0,52, 0,98)			
IC 95% bi-caudal	(0,60, 0,96)			
Teste logrank estratificado	(p = 0,013)			
SG em 5 anos (%)	77	70	76	65
Razão de risco [*]	0,71 (0,52, 0,98)			
IC 95% bi-caudal	(0,52, 0,98)			
Teste logrank estratificado **	(p = 0,043)			
Teste logrank não-estratificado **	(p = 0,13)			
SLR em 10 anos (%)	51	44	49	43
Razão de risco [*]	0,78 (0,63, 0,95)			
IC 95% bi-caudal	(0,63, 0,95)			
Teste logrank estratificado **	(p = 0,017)			
Teste logrank não-estratificado **	(p não-estratificado = 0,09)			
SG em 10 anos (%)	61	57	56	50
Razão de risco [*]	0,82 (0,65, 1,04)			
IC 95% bi-caudal	(0,68, 0,96)			
Teste logrank estratificado **	(p = 0,100)			
Teste logrank não-estratificado **	(p não-estratificado = 0,18)			

^{*} Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.
^{**} As pacientes do estudo MA-5 foram estratificadas por status nodal (1-3, 4-10 e > 10 nódulos positivos), tipo de cirurgia inicial (lumpectomia versus mastectomia), e por status do receptor hormonal (ER ou PR positivo (≥ 10 fmol), ambos negativos (< 10 fmol), ou status desconhecido). As pacientes do estudo GFEA-05 foram estratificadas por status nodal (1-3, 4-10 e > 10 nódulos positivos).
[†] Razão de risco: CMF: 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
 epirrubina - CTN 068103-899 - 10 ans FU
 Sobrevida Livre de Recidiva - Curvas de Kaplan-Meier por Tratamento (População ITT)

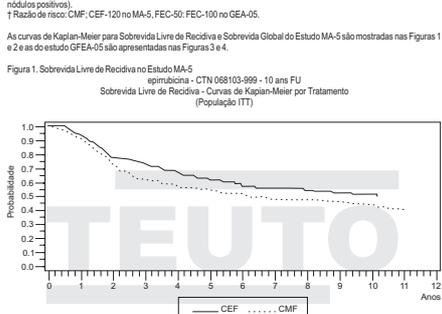


Figura 2. Sobrevida Global no Estudo MA-5
 epirrubina - CTN 068103-899 - 10 ans FU
 Sobrevida Global - Curvas de Kaplan-Meier por Tratamento (População ITT)

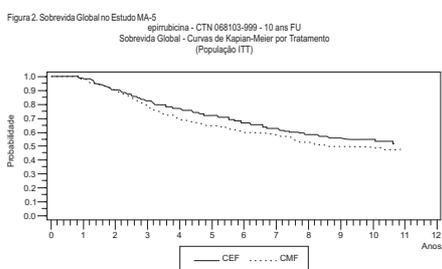


Figura 3. Sobrevida Livre de Recidiva no Estudo GFEA-05
 epirrubina - GFEA-05 - 10 ans FU
 Sobrevida Livre de Recidiva - Curvas de Kaplan-Meier por Tratamento (População ITT)

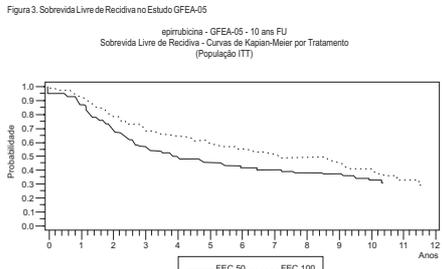
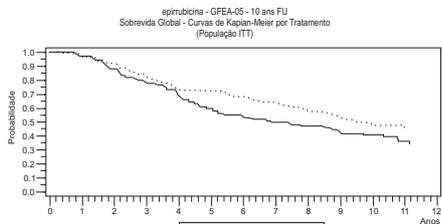


Figura 4. Sobrevida Global no Estudo GFEA-05
 epirrubina - GFEA-05 - 10 ans FU
 Sobrevida Global - Curvas de Kaplan-Meier por Tratamento (População ITT)



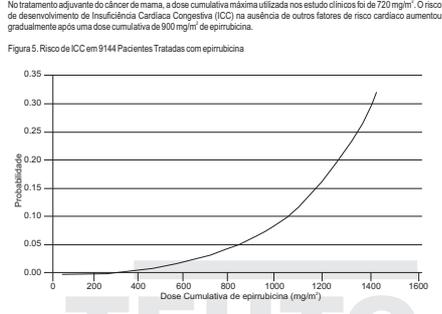
Veja Tabela 2 para estatísticas das análises de 5 a 10 anos.

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/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 Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) na ausência de outros fatores de risco cardíaco aumentou gradualmente após uma dose cumulativa de 900 mg/m² de epirrubina.

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

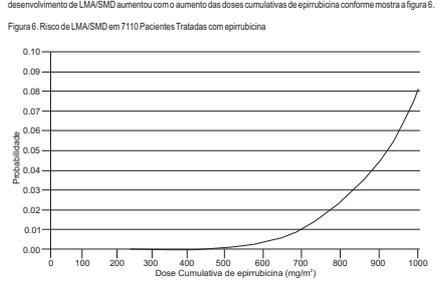


Em outro levantamento retrospectivo de 469 pacientes com câncer de mama metastático ou precoce tratadas com epirrubina, o risco relativo de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) foi comparável ao observado no estudo de maior porte com mais de 9000 pacientes.

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 mielodisplásica (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/m²), 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/m²) ou ciclofosfamida (6.300 mg/m²), 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 \leq 6.300 mg/m ²	Dose cumulativa de ciclofosfamida > 6.300 mg/m ²
3	Dose Cumulativa e epirrubina \leq 720 mg/m ² N=760	Dose Cumulativa e epirrubina > 720 mg/m ² N=111
	0,12 (0,01-0,22)	0,00 (0,00-0,00)
5	Dose Cumulativa e epirrubina \leq 720 mg/m ² N=990	Dose Cumulativa e epirrubina > 720 mg/m ² N=261
	0,25 (0,06-0,42)	0,31 (0,00-0,75)
8	Dose Cumulativa e epirrubina \leq 720 mg/m ² N=111	Dose Cumulativa e epirrubina > 720 mg/m ² N=261
	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 intravesical é factível; a passagem da epirrubina para a circulação sistêmica por essa via de administração é mínima.

Distribuição

Após administração IV, Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) 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[®] (dondrato de eprubinciona) não atravessa a barreira hematoencefálica em quantidades detectáveis. A taxa de ligação da eprubinciona às proteínas plasmáticas, predominantemente à albumina, é de cerca de 77% e não é afetada pela concentração do fármaco. Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) também parece se concentrar nas hemácias; as concentrações no sangue total são aproximadamente duas vezes as encontradas no plasma.

Metabolismo

Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) é amplamente e rapidamente metabolizado pelo fígado além de ser metabolizado 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_eprubincinol;
- (2) conjugação tanto do fármaco inalterado como do eprubincinol com ácido glicoxílico;
- (3) perda da porção acetil-aril por meio de um processo hidrolítico com a formação das agliconas doxornibina e doxornibinol;
- (4) perda da porção acetil-aril por meio de um processo redox com a formação da aglicona 7-desoxi-doxornibina e da aglicona 7-desoxi-doxornibinol.

O eprubincinol apresenta um decimo da atividade citotóxica *in vitro* da eprubinciona. Como os níveis plasmáticos de eprubincinol são menores que os do fármaco inalterado, é improvável que eles atinjam concentrações in *in vivo* suficientes para citotoxicidade. Nenhuma atividade ou toxicidade significativas foi relatada para os outros metabólitos. Do ponto de vista metabólico, a 4^ª-Oxornibinol, distingue a eprubinciona do doxornibinol e pode ser responsável por sua toxicidade reduzida.

Excreção

Em pacientes com funções hepática e renal normais, os níveis plasmáticos de Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) após a administração IV de 60-150 mg¹ e seguem um padrão decrescente exponencial, com uma meia-vida terminal ($t_{1/2}$) de 30-40 horas. Essas doses estão dentro dos limites de linearidade farmacocinética. A meia-vida terminal do eprubincinol é semelhante à da eprubinciona. A depuração plasmática está no intervalo de 0,9 a 1,4 L/min.

Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) 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 uma (27%). Esses dados são consistentes com os de 3 pacientes com obstrução extra-hepática e drenagem percutânea, onde aproximadamente 30% a 20% das doses radioativas foram recuperadas na forma de eprubincinol ou de seus principais metabólitos na bile e na urina, respectivamente, em 4 dias após o tratamento.

Farmacocinética em Populações Especiais

Insuficiência Hepática

Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) 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, os pacientes com tumores sólidos foram classificados em 3 grupos:

Pacientes do Grupo 1 (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 eprubinciona de 12,5 a 90 mg/m². Os pacientes do Grupo 2 apresentaram alterações nos níveis séricos tanto no TGO (mediana: 175 U/L) como de bilirrubina (mediana: 2,7 g/dL) e foram tratados com uma dose de eprubinciona de 62 mg/m² (mL). Suas farmacocinéticas foram comparadas com as dos pacientes com valores séricos normais de AST e bilirrubina, que receberam doses de eprubinciona de 12,5 a 120 mg/m². A mediana de clearance plasmático da eprubinciona 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 eprubinciona ou de seu principal metabólito, eprubincinol 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 avaliadas.

Dados de Segurança Pré-Clinicos

A eprubinciona é mutagênica, clastogênica e carcinogênica em animais.

INDICAÇÕES

Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) 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 ânus-retal, carcinoma pulmonar, carcinoma de células renais e leucemias. Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) é indicado no tratamento dos carcinomas superficiais da bexiga (de células transicionais, carcinoma *in situ*) e na profilaxia das recidivas após ressecção transuretral.

CONTRAINDICAÇÕES

Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) 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/m² a cada 3-4 semanas) necessita de atenção especial para possíveis complicações clínicas devido à mielossupressão profunda. No entanto, altas doses de eprubinciona 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 necessaram de hospitalização por complicações clínicas graves.

O tratamento inicial com Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) 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 estomatite, neutropenia, trombocitopenia e disfunções genitofuncionais) de tratamentos citotóxicos prévios antes de iniciar o tratamento com Brexial[®] (dondrato de eprubinciona).

Função cardíaca

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

Função cardíaca

O risco de cardiotoxicidade no tratamento das antineoplásicas pode ser manifestado por preceço (agudo) e tardia.

Eventos precoces

Cardiotoxicidade precoce de Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) consiste principalmente em taquicardia sinusal ou anormalidades no eletrocardiograma (ECG) como alterações na onda ST-T não específicas. Também foram relatadas taquiaritmias, incluindo contração prematura ventricular, taquicardia ventricular e bradicardia, assim como bloqueio atrioventricular e bundlebranching.

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 Brexial[®] (dondrato de eprubinciona).

Eventos tardios

Cardiotoxicidade tardia, geralmente desenvolve-se no final do tratamento com Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) ou 2 a 3 meses após o término do tratamento, mas eventos tardios (muitos meses ou anos após o término do tratamento) também foram relatados. Cardiomiopatia tardia manifesta-se pela redução da ejeção da fração ventricular esquerda (LVEF) e/ou sinais ou sintomas de falência cardíaca congestiva (CHF) como dispnéia, edema pulmonar, edema dependente, cardiomegalia e hepatomegalia, oligúria, ascite, efusão pleural e ritmo de galope. Risco de vida por falência cardíaca congestiva e mais grave por cardiomiopatia tardia induzida por antineoplásicas e representa a toxicidade dose limitante cumulativa do fármaco.

O risco de desenvolvimento de falência cardíaca congestiva aumenta rapidamente com o aumento da dose cumulativa total em excesso de 900 mg/m² de Brexial[®] (dondrato de eprubinciona), 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 T, depressão do segmento ST ou início de arritmias, 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 síntico, são frequentemente associados com cardiomiopatia induzida por antineoplásicas. A redução da fração ventricular esquerda (FEV), conforme verificado por ecocardiograma (ECO) ou por angiografia com radionúclídeo (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 eprubinciona.

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[®] (dondrato de eprubinciona) 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 antineoplásicas e/ou antineoplásicas ou em pacientes com histórico anterior de doença cardíaca. No estabelecimento das doses cumulativas máximas de eprubinciona, a administração de qualquer terapia concomitante com agentes potencialmente cardiotóxicos deve ser levada em consideração. É provável que a toxicidade da eprubinciona e outras antineoplásicas 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, vasodilatadores periféricos, dieta com baixo teor de sal e repouso.

Toxicidade Hematológica

A exemplo do que ocorre com outros agentes citotóxicos, Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) pode produzir mielossupressão. O perfil hematológico deve ser avaliado antes e durante cada ciclo de terapia com Brexial[®] (dondrato de eprubinciona), incluindo contagem dos glóbulos brancos diferenciados. Leucopenia reversível depende da dose e do granulocitopenia (neutropenia) são as manifestações predominantes da toxicidade hematológica de Brexial[®] (dondrato de eprubinciona), constituindo a toxicidade aguda imediata do fármaco. Neutropenia e mielossupressão são, geralmente, mais graves com esquemas de altas doses, alcançando um nadir, na maioria dos casos, entre 10^ª a 14^ª dias 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 21^º dia. Trombocitopenia e anemia também podem ocorrer. As consequências

clínicas mais graves da mielossupressão incluem febre, infecção, sepsesepticemia, choque séptico, hemorragia, hipotensão e/ou morte.

Leucemia Secundária

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

Gastrenterina

Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) é emetogênica. A mucosite/esteatite geralmente aparece no início do tratamento com o fármaco e, se grave, pode progredir em casos das para ulcerações 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 Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) 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[®] (dondrato de eprubinciona). 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[®] (dondrato de eprubinciona) (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 tempo residual de 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/fobolefite no local de infusão (vide "Toxicologia").

Extravasamento

O extravasamento de Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) durante a administração IV pode produzir dor local, lesões teciduais (vesiculação, eczema 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 equipo com infusão de cerca de 20% a 0,9% em fluxo lento, após verificar que a agulha esteja adequadamente colocada na veia. Caso ocorra sinais ou sintomas de extravasamento durante a administração intravenosa de Brexial[®] (dondrato de eprubinciona), 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 coincidentalmente relatados com o uso de eprubinciona).

Síndrome de fígado gorduroso

Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) pode induzir à hiperuricemia devido ao extenso catabolismo das purinas que acompanham a rápida lise de células neoplásicas induzida pelo fármaco (síndrome de lise tumoral). Níveis séricos de ácido úrico, potássio, cálcio, fósforo e creatinina devem ser avaliados após o tratamento inicial de forma que este fenômeno possa ser reconhecido e controlado adequadamente. Hidratação, alcalinização urinária e profilaxia com allopurinol para prevenir a hiperuricemia podem minimizar as complicações potenciais da síndrome de lise tumoral.

Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) 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[®] (dondrato de eprubinciona) 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[®] (dondrato de eprubinciona) pode produzir sintomas de cefaleia aguda (por exemplo, dor de cabeça, náusea, tontura, estrabismo, hematúria, desconforto vesical e constrição da bexiga. É necessária atenção especial para problemas de cateterização (por ex., obstrução uretral devido a tumores intracavitários de grande volume).

Gravidez e lactação

Vide "Dados de Segurança Pré-Clinica".

Profilaxia na Ferilidade

Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) pode induzir dano cromossômico em espermatozoides humanos. Homens submetidos a tratamento com Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) devem utilizar métodos contraceptivos efetivos.

Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) pode causar amenorria ou menopausa prematura em mulheres pré-menopáusicas. Use durante a gravidez

Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) em animais sugerem que Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) pode causar danos tanto quando administrada a mulheres grávidas. Se Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) 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 Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) deve ser utilizada apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos para o feto.

Use durante a lactação

Não se sabe se Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) é excretada 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 por Brexial[®] (dondrato de eprubinciona), assim como o uso concomitante de outros compostos cardiotoxicos (por ex., bloqueadores do canal de cálcio), requer a monitoração da função cardíaca durante o tratamento.

Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) é amplamente metabolizado pelo fígado. Qualquer medicamento concomitante que possa afetar a função hepática também pode afetar o metabolismo ou a farmacocinética de Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) e, como resultado, a eficácia e/ou a toxicidade (vide "Advertências e Precauções").

Acetaminofeno aumentado a área sob a curva (AUC) da eprubinciona em 50% e seu uso deve ser interrompido durante o tratamento com Brexial[®] (dondrato de eprubinciona).

Quando administrado antes de Brexial[®] (dondrato de eprubinciona), o paracetamol pode causar aumento das concentrações plasmáticas da eprubinciona inalterada e de seus metabólitos, sendo que seus metabólitos não são tóxicos nem ativos. A administração concomitante do paracetamol ou do diclofenac não alterou a farmacocinética da eprubinciona quando esta foi administrada antes do taxano.

REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos

Foram feitos muitos estudos clínicos com dondrato de eprubinciona, 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 mielógena aguda.

Distúrbios sanguíneos e linfáticos: leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Metabólicas e nutricionais: anorexia.

Distúrbios oculares: conjuntivite/quarrela.

Distúrbios cardíacos: insuficiência cardíaca congestiva.

Distúrbios vasculares: ondes de calor.

Distúrbios gastrointestinais: náusea/vômito, mucosite/esteatite, diarreia.

Pele e tecidos subcutâneos: alopecia, toxicidade local, rash/coceira, alterações na pele.

Reações e condições no local de administração: mal-estar/taquia, febre.

Laboratoriais: reduções assimétricas na fração de ejeção ventricular, alteração no nível de transaminases.

Experiência Pré-Comercialização

Sistema imunológico: anafilaxia.

Metabólicas e nutricionais: desidratação.

Distúrbios vasculares: fobolefite, tromboflebite, choque.

Distúrbios gastrointestinais: sensação de dor ou queimadura, eroseões, ulcerações, hemorragia, hiperpigmentação da mucosa oral.

Pele e tecidos subcutâneos: eritema, ruiva, hiperpigmentação da pele e unhas, fotossensibilidade, hipersensibilidade da pele irradiada (radiação-terapia), urticária.

Distúrbios nasais e urinários: coloração avermelhada na urina por 1 ou 2 dias após a administração.

Reações e condições no local de administração: febre, calafrios.

POSOLÓGIA

Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) é um fármaco citotóxico normalmente administrado por via intravenosa. No entanto, a administração intratecal 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[®] (dondrato de eprubinciona) não é ativo quando administrado por via oral e não deve ser injetado por via intramuscular ou intratecal.

ou intratecal.

Administração intravenosa (IV)

Normalmente, a dose é calculada com base na área de superfície corpórea (mg/m²). A dose total de Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) 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[®] (dondrato de eprubinciona) também é utilizada em doses mais altas que as convencionais).

Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) 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 2 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[®] (dondrato de eprubinciona), em adultos, por ciclo é de 60 a 120 mg/m². A dose inicial padrão recomendada de Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) quando usada como componente da terapia adjuvante em pacientes com câncer de mama nodulo-axilar positivo é de 100 a 120 mg/m². 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 estomatite), cada tratamento do ciclo pode ser repetido a cada 3 a 4 semanas. Se Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) 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[®] (dondrato de eprubinciona) 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/m² e deve ser administrado 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/m² 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 grave (creatinina > 3 mg/dL).

Disfunção renal

Como a principal via de eliminação é o sistema hepatobiliar, a dose deve ser reduzida em pacientes com função hepática comprometida. Quando a função hepática estiver comprometida, as doses devem ser reduzidas em pacientes com função hepática comprometida e/ou com níveis de bilirrubina sérica e de 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[®] (dondrato de eprubinciona) 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 pêlvis. 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 Local

É recomendada uma instalação única de 80 a 100 mg 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 4 semanas, seguidas de instalações mensais por 11 meses na mesma dose.

No caso de toxicidade local (cistite química), é aconselhável a redução da dose para 30 mg.

Insuficiência cardíaca

Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) 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 eprubinciona.

Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) não deve ser misturada com heparina devido à incompatibilidade química que pode resultar em precipitação quando os fármacos estão em determinadas proporções.

Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) 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 profissionais grávidas não devem trabalhar com esse medicamento;

- o pessoal que manipular Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) deve utilizar vestuário de proteção: óculos, avental, luvas e máscaras descartáveis;

- todos os seringas utilizadas para reconstituição, administração ou limpeza, incluindo as luvas, devem ser colocadas 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 (tuboção a 1%), de preferência por imersão e depois com água;

- 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[®] (dondrato de eprubinciona) 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 Brexial[®] (dondrato de eprubinciona) causam 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