

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Epirrubicina Hikma 2 mg/ml solução injetável

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução injetável contém 2 mg de cloridrato de epirrubicina.

1 frasco para injetáveis de Epirrubicina Hikma com 5 ml de solução injetável contém 10 mg de cloridrato de epirrubicina

1 frasco para injetáveis de Epirrubicina Hikma com 10 ml de solução injetável contém 20 mg de cloridrato de epirrubicina

1 frasco para injetáveis de Epirrubicina Hikma com 25 ml de solução injetável contém 50 mg de cloridrato de epirrubicina

1 frasco para injetáveis de Epirrubicina Hikma com 100 ml de solução injetável contém 200 mg de cloridrato de epirrubicina

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável/ uso intravesical  
Solução límpida de cor vermelha

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

A epirrubicina é usada no tratamento de:

- Carcinoma da mama
- Carcinoma gástrico

Quando administrada por via intravesical a epirrubicina tem mostrado ser benéfica no tratamento de:

- Profilaxia da recorrência do carcinoma superficial da bexiga, após ressecção transuretral.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

A epirrubicina é apenas para administração intravenosa ou intravesical.

A segurança e eficácia de epirrubicina em crianças, não foram estabelecidas.

Administração intravenosa (IV)

É aconselhável administrar a epirrubicina através de um sistema de perfusão intravenosa livre, de soro fisiológico, depois de verificar que a agulha está colocada na veia de forma adequada. Dever-se-á ter cuidado para evitar o extravasamento (ver secção 4.4).

#### Dose convencional

Quando o cloridrato de epirrubicina é usado como agente único, a dosagem recomendada em adultos é 60-90 mg/m<sup>2</sup> de área corporal, por cada ciclo.

O cloridrato de epirrubicina deverá ser injetado por via intravenosa durante 3-5 minutos. A dose deverá ser repetida com intervalos de 21 dias, dependendo da situação hematológica e medular do doente.

Se ocorrerem sinais de toxicidade, incluindo neutropenia / febre neutropénica e trombocitopenia graves (que podem persistir ao dia 21) pode ser necessária a modificação da dose ou adiamento da dose subsequente.

#### Dose elevada

O cloridrato de epirrubicina como agente único em doses elevadas, para o tratamento do cancro da mama deverá ser administrado de acordo com os seguintes esquemas posológicos:

No tratamento adjuvante em doentes com cancro da mama em estado inicial, com nódulos linfáticos positivos, são recomendadas doses intravenosas de cloridrato de epirrubicina, variando entre 100 mg/m<sup>2</sup> (como dose única no 1º dia) e 120 mg/m<sup>2</sup> (dividida em duas doses ao 1º e 8º dia) a cada 3-4 semanas, em combinação com ciclofosfamida e 5-fluorouracilo por via intravenosa e tamoxifeno por via oral.

Para o tratamento com dose elevada o cloridrato de epirrubicina pode ser administrado por bólus intravenoso durante 3-5 minutos ou por perfusão com uma duração até 30 minutos.

Doses mais baixas (60-75 mg/m<sup>2</sup> para tratamento convencional e 105-120 mg/m<sup>2</sup> para tratamento por dose elevada) são recomendadas para doentes cuja função medular tenha sido afetada por quimioterapia ou radioterapia prévias, pela idade ou por infiltração neoplásica da medula. A dose total por ciclo pode ser dividida por 2-3 dias sucessivos.

São geralmente utilizadas as seguintes doses de cloridrato de epirrubicina, em monoterapia e quimioterapia de combinação:

Indicação de tratamento	Dose de cloridrato de epirrubicina (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	
	Monoterapia	Terapia combinada
Cancro gástrico	60-90	50

<sup>a</sup> a doses geralmente dadas no 1º dia ou no 1º, 2º e 3º dia, em ciclos com intervalos de 21 dias

#### Terapêutica combinada

Se o cloridrato de epirrubicina é utilizado em associação com outros produtos citotóxicos a dose deverá ser reduzida de forma adequada. As doses geralmente utilizadas estão referidas no quadro acima.

#### Afeção da função hepática

A principal via de eliminação da epirrubicina é o sistema hepatobiliar. Em doentes com afeção hepática a dose deverá ser reduzida com base nos níveis séricos de bilirrubina da seguinte forma:

Bilirrubina sérica	AST*	Redução da dose
1,4 – 3,0 mg/100 ml		50%
> 3,0 mg/100 ml	> 4 vezes o limite superior normal	75%

\*AST - Aspartato Aminotransferase

#### Compromisso renal

O compromisso renal moderado não parece requerer redução da dose devido à reduzida quantidade de epirrubicina excretada por esta via. No entanto, em doentes com compromisso renal grave (creatinina sérica > 450 mmol/L) deve ser considerada uma dose inicial mais baixa.

#### Administração intravesical

A epirrubicina tem sido também utilizada com sucesso por via intravesical, como agente profilático, após ressecção transuretral de tumores superficiais para prevenir a recorrência. Não deve ser administrada por esta via para o tratamento de tumores invasivos que já tenham penetrado a parede da bexiga, a terapêutica sistémica ou a cirurgia são as abordagens mais apropriadas nestas situações.

Profilaxia: 4 administrações semanais de 50 mg/50 ml seguidas de 11 instilações mensais, com a mesma dosagem.

#### Tabela de diluição para soluções de instilação na bexiga

Dose necessária de cloridrato de epirrubicina	Volume de solução injetável de cloridrato de epirrubicina (2 mg/ml)	Volume de solvente estéril - água para injetável ou soro fisiológico estéril a 0,9%	Volume total para instilação na bexiga
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml

A solução deverá ser retida a nível intravesical durante 1 – 2 horas. Para evitar diluição indevida com urina, o doente deverá ser instruído para não beber qualquer líquido nas 12 horas precedentes à instilação. Durante a instilação o doente deverá ser ocasionalmente rodado de posição e deverá ser instruído para esvaziar a bexiga no final do tempo de instilação.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, outras antraciclinas ou antracenedionas.

#### Lactação

#### Utilização intravenosa:

- mielossupressão persistente
- afeção hepática grave

- miocardiopatia
- enfarte do miocárdio recente
- arritmias graves
- tratamento prévio com as doses cumulativas máximas de epirrubicina e/ou outras antraciclinas e antracenedionas (ver secção 4.4)
- doenças com infecções sistémicas agudas
- angina do peito instável

Utilização intravesical:

- infecções do trato urinário
- inflamação da bexiga
- hematúria
- tumores invasivos que penetram a bexiga
- problemas de cateterização

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral – A Epirrubicina deve ser administrada apenas sob estrita supervisão de um médico qualificado e experiente na utilização de terapêutica citotóxica.

Os doentes devem recuperar de toxicidades agudas (tais como estomatite, neutropenia, trombocitopenia e infecções generalizadas) do tratamento citotóxico anterior antes de iniciarem o tratamento com epirrubicina.

Enquanto o tratamento com doses elevadas de cloridrato de epirrubicina (por ex.  $\geq$  90 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 a 4 semanas) provoca reações adversas geralmente semelhantes às observadas com doses padrão ( $< 90$  mg/m<sup>2</sup> a cada 3 a 4 semanas), a gravidade da neutropenia e da estomatite/mucosite pode agravar-se. O tratamento com doses elevadas de cloridrato de epirrubicina requer atenção especial pela possibilidade de complicações clínicas devidas a mielossupressão profunda.

Função cardíaca – A cardiototoxicidade é um risco do tratamento com antraciclinas, que se pode manifestar por acontecimentos adversos precoces (isto é, agudos) ou tardios (isto é retardados).

Acontecimentos precoces (isto é, agudos): A cardiotoxicidade precoce da epirrubicina consiste sobretudo em taquicardia sinusal e/ou anomalias no eletrocardiograma (ECG), tais como alterações da onda ST-T não específicas. Registaram-se ainda taquiarritmias, incluindo contrações ventriculares prematuras e taquicardia ventricular, bradicardia, bem como bloqueio aurículo-ventricular (AV) e bloqueio de ramo. Estes efeitos não são, normalmente, indicadores de desenvolvimento de cardiotoxicidade tardia, raramente têm relevância clínica e não são considerados como causa para a suspensão do tratamento com epirrubicina.

Acontecimentos tardios (isto é, retardados): A cardiotoxicidade tardia desenvolve-se normalmente no final do tratamento com epirrubicina ou nos 2 a 3 meses após a finalização do tratamento, havendo registos de casos tardios (que surgiram vários meses ou mesmo anos após o tratamento ter terminado). A cardiomiopatia tardia manifesta-se por uma diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) e/ou sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), tais como dispneia, edema pulmonar, edema dependente, cardiomegalia e hepatomegalia, oligúria, ascite, efusão pleural e ritmo galopante. A ICC, que põe a vida em risco, é a forma

mais grave de cardiomiopatia induzida pelas antraciclinas e representa a toxicidade cumulativa limitativa da dose do fármaco.

O risco de desenvolvimento de ICC aumenta rapidamente com elevações da dose cumulativa total de cloridrato de epirrubicina para além dos 900 mg/m<sup>2</sup>; esta dose cumulativa só deverá ser excedida com extrema precaução (ver secção 5.1).

A função cardíaca deve ser avaliada antes de se iniciar o tratamento com epirrubicina e deve ser monitorizada durante o tratamento para minimizar o risco de incorrer em compromisso cardíaco grave. Este risco pode diminuir através da monitorização regular da LVEF durante o tratamento, juntamente com a suspensão da epirrubicina ao primeiro sinal de compromisso da função. O método quantitativo apropriado para a avaliação sistemática da função cardíaca (avaliação da LVEF) inclui a angiografia de múltipla entrada por radionuclídeos (ARN) ou a ecocardiografia (ECO). Recomenda-se a avaliação inicial da função cardíaca com um ECG e uma ARN ou ECO, sobretudo em doentes com fatores de risco que podem aumentar a cardiotoxicidade. Devem realizar-se determinações repetidas de ARN ou ECO para a LVEF, especialmente no caso de doses elevadas cumulativas de antraciclinas. A técnica de avaliação deve ser consistente ao longo de toda a monitorização.

Uma vez que existe o risco de cardiomiopatia, a dose cumulativa de 900 mg/m<sup>2</sup> de cloridrato de epirrubicina só deve ser excedida com extrema precaução.

Os fatores de risco da toxicidade cardíaca incluem a doença cardiovascular ativa ou latente, radioterapia anterior ou concomitante da área mediastinal/pericárdica, tratamento anterior com outras antraciclinas ou antracenedionas e administração concomitante de fármacos com capacidade para suprimir a contractilidade cardíaca ou medicamentos cardiotóxicos (por ex. trastuzumab) (ver secção 4.5) com um risco aumentado em doentes idosos.

Foi observada insuficiência cardíaca (New York Heart Association [NYHA] classe II-IV) em doentes a receber tratamento apenas com trastuzumab ou em combinação com antraciclinas tal como epirrubicina. Esta pode ser moderada a grave e tem sido associada com a morte.

Trastuzumab e antraciclinas tal como a epirrubicina não devem ser usadas com frequência concomitantemente excepto no âmbito de ensaios clínicos bem controlados, com monitorização cardíaca. Os doentes que receberam previamente antraciclinas estão também em risco de cardiotoxicidade com tratamento com trastuzumab, embora o risco seja menor do que com o uso concomitante de trastuzumab e antraciclinas.

Como a semi-vida de trastuzumab é de aproximadamente 28-38 dias, trastuzumab pode manter-se na circulação até 27 semanas após a interrupção do tratamento com trastuzumab. Doentes que recebem antraciclinas, tais como epirrubicina, após interrupção do tratamento com trastuzumab podem eventualmente ter um risco elevado de cardiotoxicidade. Se possível, o médico deve evitar a terapêutica à base de antraciclinas até 27 semanas após parar o trastuzumab. Se forem usadas antraciclinas, tais como epirrubicina, a função cardíaca do doente deve ser monitorizada cuidadosamente.

Se a insuficiência cardíaca sintomática desenvolver-se durante o tratamento com trastuzumab após o tratamento com epirrubicina, esta deverá ser tratada com medicação padrão para este efeito.

A monitorização da função cardíaca deve ser particularmente rigorosa em doentes a quem são administradas doses cumulativas elevadas e com outros fatores de risco presentes. No entanto, a cardiototoxicidade com epirrubicina pode ocorrer com doses cumulativas mais baixas, quer estejam ou não presentes outros fatores de risco.

É provável que a toxicidade da epirrubicina e outras antraciclinas ou antracenedionas seja aditiva.

**Toxicidade hematológica:** Tal como com outros agentes citotóxicos, a epirrubicina pode provocar mielossupressão. Devem avaliar-se os perfis hematológicos antes e durante cada ciclo de tratamento com epirrubicina, incluindo contagens diferenciais de leucócitos. As principais manifestações da toxicidade hematológica da epirrubicina são leucopénia reversível e/ou granulocitopenia (neutropenia) dependentes da dose e são os efeitos mais comuns de toxicidade aguda limitante da dose deste fármaco. A leucopenia e a neutropenia são geralmente mais graves nos esquemas com doses elevadas; atingem os seus valores mais baixos entre os dias 10 e 14 após a administração do fármaco; situação transitória sendo que as contagens de leucócitos/neutrófilos regressam, na maioria dos casos, aos valores normais por volta do dia 21. Pode também ocorrer trombocitopenia e anemia. As consequências clínicas da mielossupressão grave incluem febre, infecções, sepsis/septicémia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tecidual ou morte.

**Leucemia secundária:** Registou-se leucemia secundária com ou sem fase préleucémica em doentes tratados com antraciclinas, incluindo epirrubicina. A leucemia secundária é mais frequente quando estes últimos fármacos são administrados em associação com agentes antineoplásicos que danifiquem o ADN, em combinação com radioterapia, quando os doentes foram tratados intensamente com fármacos citotóxicos ou quando se escalonaram as doses de antraciclinas. Estas leucemias podem ter um período de latência de 1 a 3 anos (ver a secção 5.1).

**Gastrointestinais:** A epirrubicina pode provocar vômitos. A mucosite/estomatite surge geralmente logo após a administração do fármaco; caso sejam graves, podem progredir em alguns dias para ulcerações da mucosa. A maioria dos doentes recupera deste acontecimento adverso durante a terceira semana de tratamento.

**Função hepática:** A principal via de eliminação da epirrubicina é o sistema hepatobiliar. Deve avaliar-se a bilirrubina sérica total e a concentração de AST antes e durante o tratamento com epirrubicina. Os doentes com bilirrubina ou AST elevados podem apresentar uma depuração mais lenta do fármaco, com o aumento da toxicidade global. Recomenda-se para estes doentes a administração de doses mais baixas (ver as secções 4.2 e 5.2). Não se deve administrar epirrubicina a doentes com afecção hepática grave (ver secção 4.3).

**Função renal:** Deve avaliar-se a concentração sérica da creatinina antes e durante o tratamento. É necessário o ajuste posológico em doentes com creatinina sérica  $> 5$  mg/dl (ver secção 4.2).

**Efeitos no local de injeção:** Pode surgir fleboesclerose em resultado de uma injeção numa veia de pequeno calibre ou de injeções repetidas na mesma veia. O risco de flebite/tromboflebite no local de injeção pode ser minimizado utilizando as técnicas de administração recomendadas (ver secção 4.2).

**Extravasamento:** O extravasamento da epirrubicina durante a injeção intravenosa pode provocar dor local, lesões tecidulares graves (vesicação, celulite grave) e necrose. Caso surjam sinais ou sintomas de extravasamento durante a administração intravenosa de epirrubicina, deve suspender-se imediatamente a perfusão do medicamento. Os efeitos adversos do extravasamento de antraciclinas podem ser prevenidos ou reduzidos através do uso imediato de um tratamento específico, por ex. dexrazoxano (consultar a rotulagem relevante para utilização). Pode aliviar-se a dor do doente arrefecendo-se a área afetada e mantendo-a fria, utilizando ácido hialurónico e DMSO. O doente deve ser cuidadosamente monitorizado durante o período subsequente, já que pode ocorrer necrose várias semanas após o extravasamento, devendo consultar-se um cirurgião plástico com vista à possível excisão.

**Outros:** Tal como com outros agentes citotóxicos, registaram-se fenómenos de tromboflebite e tromboembolismo, incluindo embolismo pulmonar (em alguns casos fatal), coincidentes com a administração de epirrubicina.

**Síndrome da lise do tumor:** A epirrubicina pode induzir hiperuricémia como consequência do extenso catabolismo de purinas que acompanha a lise rápida das células neoplásicas, induzida pelo fármaco (síndrome da lise do tumor). Deve-se avaliar os níveis sanguíneos de ácido úrico, potássio, fosfato de cálcio e creatinina após o tratamento inicial. A hidratação, alcalinização da urina e a profilaxia com allopurinol para prevenir a hiperuricemias podem minimizar potenciais complicações da síndrome da lise do tumor.

**Efeitos imunosupressores/Aumento da suscetibilidade às infeções:** A administração de vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas em doentes imunosuprimidos por agentes quimioterápicos incluindo a epirrubicina, podem resultar em infeções graves ou fatais. (ver a secção 4.5). A vacinação com vacinas vivas deve ser evitada em doentes a receber epirrubicina. Pode administrar-se vacinas mortas ou inativadas; no entanto, a resposta a essas vacinas pode ficar diminuída.

**Sistema reprodutor:** A epirrubicina pode provocar genotoxicidade. Homens e mulheres tratados com epirrubicina devem adotar métodos contraceptivos adequados. Doentes que desejem ter filhos após completarem o tratamento devem ser aconselhados a ter acompanhamento genético, quando apropriado e se disponível.

**Via intravesical:** A administração da epirrubicina por via intravesical pode originar sintomas de cistite química (tais como disúria, poliúria, noctúria, estrangúria, hematúria, mal estar da bexiga, necrose da parede da bexiga) e constrição da bexiga. É necessário tomar particular atenção para problemas de cateterização (por ex.: obstrução ureteral devido a tumores massivos intravesicais).

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A epirrubicina é usada principalmente em associação com outros fármacos citotóxicos, podendo ocorrer toxicidade aditiva, especialmente no que respeita à

medula óssea, efeitos hematológicos e gastrointestinais (ver secção 4.4). A utilização concomitante de epirrubicina e de outros fármacos citotóxicos que têm sido descritos como potencialmente cardiotóxicos, bem como o uso concomitante de outros compostos cardioactivos (ex.: bloqueadores dos canais de cálcio), requer uma monitorização cuidadosa da função cardíaca durante o tratamento.

A epirrubicina é extensivamente metabolizada pelo fígado. Alterações na função hepática induzidas por terapêutica concomitante podem afetar o metabolismo, farmacocinética, eficácia terapêutica e/ou toxicidade da epirrubicina (ver secção 4.4).

As antraciclinas, incluindo a epirrubicina, não devem ser administradas em combinação com outros agentes cardiotóxicos a não ser que a função cardíaca do doente seja cuidadosamente monitorizada. Doentes a receberem antraciclinas após pararem o tratamento com outros agentes cardiotóxicos, especialmente aqueles que têm semividas longas tais como o trastuzumab, também podem ter um risco aumentado de desenvolver cardiotoxicidade. A semivida do trastuzumab é de, aproximadamente, 28-38 dias e pode manter-se na circulação até 27 semanas. Por essa razão, os médicos devem evitar, sempre que possível, terapêutica à base de antraciclinas até 27 semanas após pararem o trastuzumab. Se as antraciclinas forem utilizadas antes deste período, recomenda-se a monitorização cuidadosa da função cardíaca.

A vacinação com vacinas vivas deve ser evitada em doentes a receber epirrubicina. Pode administrar-se vacinas inativadas; no entanto, a resposta a estas vacinas pode ficar diminuída.

A cimetidina aumenta a AUC em 50% e deverá ser descontinuada durante o tratamento com epirrubicina.

Quando administrado antes da epirrubicina, o paclitaxel pode provocar um aumento das concentrações plasmáticas da epirrubicina inalterada e dos seus metabolitos, não sendo os metabolitos, no entanto, tóxicos ou ativos. A coadministração de paclitaxel ou docetaxel não afetou a farmacocinética da epirrubicina quando a epirrubicina foi administrada antes do taxano.

Esta combinação pode ser usada se for utilizada a administração alternada entre os dois agentes. A perfusão de epirrubicina e paclitaxel deve ser efetuada com um intervalo de, pelo menos, 24 horas entre os dois agentes.

O dexverapamilo pode alterar a farmacocinética da epirrubicina e possivelmente aumentar os seus efeitos de depressão da medula óssea.

Num estudo observou-se que o docetaxel pode aumentar as concentrações plasmáticas dos metabolitos da epirrubicina, quando é administrado imediatamente depois da epirrubicina.

A quinina pode acelerar a distribuição inicial da epirrubicina do sangue para os tecidos e pode ter uma influência na distribuição da epirrubicina pelos eritrócitos.

A coadministração de interferão  $\alpha$ -2b pode provocar uma redução tanto na semivida de eliminação terminal como na depuração total da epirrubicina.

É necessário ter em consideração a possibilidade de uma perturbação acentuada da hematopoiese no caso de doentes que foram previamente tratados com medicamentos que afetem a função da medula óssea (isto é, agentes citostáticos, sulfonamidas, cloranfenicol, difenilhidantoína, derivados amidopiridínicos, agentes antiretrovirais).

Pode haver um aumento da mielossupressão em doentes que recebam um tratamento combinado de antraciclina e dexrazoxano.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

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

Dados experimentais em animais sugerem que a epirrubicina pode prejudicar o feto, quando administrada a grávidas. Caso a epirrubicina seja utilizada durante a gravidez, ou caso a doente engravidar durante o tratamento, esta deve ser informada do perigo potencial sobre o feto.

Não existem estudos em mulheres grávidas. A epirrubicina só deve ser utilizada durante a gravidez caso o potencial benefício do tratamento justifique o potencial risco para o feto.

##### Amamentação

Não se sabe se a epirrubicina é excretada no leite humano. Uma vez que muitos fármacos o são, incluindo outras antraciclinas, são excretados no leite humano e uma vez que a epirrubicina pode potencialmente provocar reações adversas graves nos lactentes, as mães devem suspender a amamentação antes de iniciar o tratamento.

##### Fertilidade

A epirrubicina pode induzir danos nos cromossomos dos espermatozoides humanos. Os doentes do sexo masculino em tratamento com epirrubicina devem utilizar métodos contraceptivos eficazes e, se adequado e disponível, procurar aconselhamento sobre conservação de esperma, devido à possibilidade de infertilidade irreversível decorrente do tratamento com epirrubicina.

A epirrubicina pode provocar amenorreia ou menopausa prematura em mulheres em pré-menopausa.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O efeito da epirrubicina na capacidade de consuzir ou de utilizar máquinas não foi sistematicamente avaliado.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

A frequência dos efeitos indesejáveis é definida usando a seguinte convenção: muito frequentes ( $> 1/10$ ); frequentes ( $> 1/100, < 1/10$ ); pouco frequentes ( $> 1/1000, < 1/100$ ); raros ( $> 1/10.000, < 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Infeções e infestações:**

Frequente: Infeção

Desconhecido: Choque séptico, sépsis, penumonia

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)

Raros: Leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda

**Doenças do sangue e do sistema linfático**

Muito frequentes: Mielossupressão (leucopenia, granulocitopenia e neutropenia, anemia e neutropenia febril)

Pouco frequentes: Trombocitopenia

Desconhecido: Hemorragia e hipoxia tecidual como resultado da mielossupressão.

**Doenças do sistema imunitário**

Raros: anafilaxia (reações anafiláticas/anafilactóides com ou sem choque, incluindo erupção cutânea, prurido, febre e arrepios).

**Doenças do metabolismo e da nutrição**

Frequentes: Anorexia, desidratação

Raros: Hiperuricemia (ver secção 4.4)

**Doenças do sistema nervoso**

Raros: Tonturas

**Afeções oculares**

Desconhecido: Conjuntivite, queratite

**Cardiopatias:**

Raros: Insuficiência cardíaca congestiva (dispneia, edema, hepatomegalia, ascite, edema pulmonar, derrame pleural, ritmo galopante), cardiotoxicidade (isto é, alterações no ECG, arritmia, cardiomiopatia), taquicardia ventricular, bradicardia, bloqueio AV, bloqueio de ramo

**Vasculopatias**

Frequentes: afrontamentos

Pouco frequentes: Flebite, tromboflebite

Desconhecido: Choque, tromboembolismo, incluindo embolia pulmonar

**Doenças gastrointestinais:**

Frequentes: Mucosite, esofagite, estomatite, vômitos, diarreia, náuseas

**Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:**

Muito frequentes: alopecia

Raros: urticária

Desconhecido: Toxicidade local, erupção cutânea, comichão, alterações na pele, eritema, rubor, hiperpigmentação da pele e das unhas, fotossensibilidade, hipersensibilidade na pele irradiada (reação radiation-recall)

**Doenças renais e urinárias**

Muito frequentes: Coloração vermelha da urina durante 1 a 2 dias após a administração

Doenças dos órgãos genitais e da mama  
Raros: Amenorreia, azoospermia

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequentes: Eritema no local da perfusão  
Raros: Mal-estar, astenia, febre, arrepios

Exames complementares de diagnóstico

Raros: Alterações nos níveis de transaminases

Desconhecido: Redução assintomática na fração de ejeção ventricular esquerda

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações:

Frequentes: tem sido observada após a administração intravesical, cistite química, por vezes hemorrágica (ver secção 4.4).

Administração intravesical

Dado que só uma pequena quantidade da substância ativa é reabsorvida após instilação intravesical, as reações adversas sistémicas graves assim como as reações alérgicas, são raras. As reações locais como a sensação de queimadura e micção frequente (polaquiuria), são as mais frequentemente relatadas. Ocasionalmente, tem sido reportada cistite bacteriana ou química (ver a secção 4.4). Estas reações adversas são na maioria reversíveis.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.: INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

A sobredosagem aguda com a epirrubicina pode resultar em mielosupressão grave (principalmente leucopenia e trombocitopenia), efeitos gastrointestinais tóxicos (principalmente mucosite) e complicações cardíacas agudas. Têm sido observados casos latentes de insuficiência cardíaca com as antraciclinas, vários meses a anos após se completar o tratamento (ver secção 4.4). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados. Os doentes devem ser tratados segundo as diretrizes convencionais no caso de aparecimento de sinais de insuficiência cardíaca.

Tratamento: Sintomático. A epirrubicina não pode ser removida por diálise.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Grupo 16.1.6 – Agente antineoplásico.  
Citotóxicos. Citotóxicos que se intercalam no ADN, código ATC: L01D B03

O mecanismo de ação da epirrubicina está relacionado com a sua capacidade de ligação ao ADN. Estudos efetuados em culturas celulares mostraram rápida penetração celular, localização no núcleo com inibição da síntese do ácido nucleico e mitose. A epirrubicina provou ser ativa num vasto espectro de tumores experimentais, incluindo leucemias L1210 e P388, sarcomas SA180 (formas sólida e ascítica), melanoma B16, carcinoma mamário, carcinoma Lewis do pulmão e carcinoma 38 do cólon. Também mostrou atividade contra tumores humanos transplantados para ratinhos sem timo (melanoma, carcinomas mamário, pulmonar, prostático e ovárico).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em doentes com funções renal e hepática normais, os níveis plasmáticos após injeção intravenosa de 60-150 mg/m<sup>2</sup> do medicamento, seguiram um padrão decrescente triexponencial com uma primeira fase muito rápida e uma fase terminal lenta, com uma semivida média de cerca de 40 horas. Estas doses estão dentro dos limites de linearidade farmacocinética, tanto em termos de valores de depuração plasmática como em termos de via metabólica. Os metabolitos principais que foram identificados são o epirrubicinol (13-OH epirrubicina) e glucurónidos da epirrubicina e do epirrubicinol.

Estudos farmacocinéticos em doentes com carcinoma da bexiga in situ, os níveis plasmáticos de epirrubicina após instilação intravesical são tipicamente baixos (< 10 ng/ml), pelo que não se pode presumir uma reabsorção sistémica significativa. Nos doentes com lesões da mucosa da bexiga (exemplo: tumor, cistite, cirurgias) pode ser esperada uma taxa de reabsorção superior.

A 4-O-glucoronidação distingue a epirrubicina da doxorrubicina e pode ser responsável pela eliminação mais rápida da epirrubicina e pela sua reduzida toxicidade. Os níveis plasmáticos do seu principal metabolito, o derivado 13-OH (epirrubicinol) são consistentemente mais baixos e virtualmente paralelos àqueles do fármaco inalterado.

A epirrubicina é eliminada principalmente através do fígado; valores elevados de depuração plasmática (0,9 l/min) indicam que esta lenta eliminação é devida à extensa distribuição tecidual. A excreção urinária corresponde a aproximadamente 9-10% da dose administrada em 48 horas.

A excreção biliar representa a principal via de eliminação com cerca de 40% da dose administrada a ser recuperada na bílis em 72 horas. O fármaco não atravessa a barreira hematoencefálica.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

A epirrubicina, tal como outras antraciclinas e medicamentos citotóxicos, revelou-se genotóxica em estudos in vitro e in vivo, bem como carcinogénica em ratos. A epirrubicina é tóxica para os órgãos reprodutores e embriotóxica nos ratos. Não há

malformações evidentes em ratos ou coelhos. A epirrubicina, tal como outras antraciclinas e outros medicamentos citotóxicos deve ser considerada potencialmente teratogénica. Estudos peri/pós-natais em ratos evidencia efeitos adversos na descendência, para doses clínicas. Não se sabe se a epirrubicina é excretada no leite humano. Os estudos animais sugerem que a epirrubicina tem um melhor índice terapêutico e menores toxicidades sistémica e cardíaca, em comparação com a doxorrubicina.

O estudo de tolerância local efetuado em ratos e ratinhos demonstrou que o extravasamento da epirrubicina causa necrose tecidual.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Lactato de sódio (solução a 50%)  
Ácido clorídrico (1N) para ajustamento de pH  
Cloreto de sódio  
Água para preparações injetáveis.

### 6.2 Incompatibilidades

Deve ser evitado o contacto prolongado com qualquer solução de pH alcalino, de que resulta a hidrólise do fármaco, o que inclui soluções contendo bicarbonato de sódio. Só deverão ser usados os solventes detalhados na secção 6.3. Nem a epirrubicina injetável nem qualquer solução diluída de epirrubicina, deverão ser misturadas com quaisquer outros medicamentos. A epirrubicina não deve ser misturada com heparina devido a existência de incompatibilidade física (precipitação).

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

Após diluição em solução de cloreto de sódio a 0,9% ou em solução de glucose a 5%, foi demonstrada uma estabilidade química e física durante 72 horas, quando o medicamento é armazenado num frigorífico.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso tal não aconteça, os tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser geralmente superiores a 24 horas a 2-8°C, exceto se a diluição tiver ocorrido em condições de assepsia controladas e validadas.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Consevar e transportar refrigerado (2°C – 8°C)  
Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis, transparentes (vidro do tipo I) com rolhas de clorobutilo e cápsulas de alumínio.

10 mg/5 ml:

Embalagens com 1 frasco para injetáveis contendo 5 ml de solução.

20 mg/10 ml:

Embalagens com 1 frasco para injetáveis contendo 10 ml de solução.

50 mg/25 ml:

Embalagens com 1 frasco para injetáveis contendo 25 ml de solução.

200 mg/100 ml:

Embalagens com 1 frasco para injetáveis contendo 100 ml de solução.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A Epirrubicina Hikma pode ser diluída em solução de glucose a 5% ou em solução de cloreto de sódio a 0,9% e administrada sob a forma de perfusão intravenosa. A solução para perfusão deverá ser preparada imediatamente antes de ser utilizada.

A solução injetável não contém qualquer conservante e qualquer porção do conteúdo do frasco não utilizada, deve ser eliminada imediatamente.

Linhos de orientação para a manipulação e eliminação de agentes antineoplásicos

1. Se uma solução para perfusão é para ser preparada, a tarefa deverá ser efetuada por pessoal treinado sob condições de assepsia.
2. A preparação de uma solução para perfusão deverá ser efetuada numa área asséptica específica para esse fim.
3. Devem usar-se luvas, óculos, máscara e bata descartáveis, com o adequado grau de proteção.
4. Devem ser tomadas precauções para evitar que o medicamento entre em contacto com os olhos. No caso de contacto com os olhos, irrigá-los de imediato com abundante quantidade de água e/ou solução de cloreto de sódio a 0,9%. Depois procurar avaliação médica adequada.
5. Em caso de contacto com a pele, lavar cuidadosamente a área afetada com água e sabão ou solução de bicarbonato de sódio. No entanto, não esfregar a pele usando uma escova. Lavar sempre as mãos depois de retirar as luvas.
6. Os derrames ou salpicos deverão ser tratados com solução diluída de hipoclorito de sódio (1% de cloro disponível), de preferência por absorção e depois com água. Todos os materiais de limpeza deverão ser descartados como abaixo detalhado.
7. As grávidas não deverão manipular preparações citotóxicas.
8. Deverão ser tomados cuidados especiais na eliminação dos materiais utilizados (seringas, agulhas, etc.) na preparação e/ou diluição dos medicamentos. Qualquer porção de produto não usada, e o lixo resultante da preparação, devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais vigentes.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B  
Fervença  
2075-906 Terrugem SNT  
Portugal  
Tel.: +351 219 608 410  
Fax: +351 219 615 102  
e-mail: geral@hikma.pt

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5023205, uma unidade com 5 ml de solução injetável, 200 mg/ml, frasco para injetáveis de vidro tipo I  
Nº de registo: 5023213, uma unidade com 10 ml de solução injetável, 200 mg/ml, frasco para injetáveis de vidro tipo I  
Nº de registo: 5023221, uma unidade com 25 ml de solução injetável, 200 mg/ml, frasco para injetáveis de vidro tipo I  
Nº de registo: 5023239, uma unidade com 100 ml de solução injetável, 200 mg/ml, frasco para injetáveis de vidro tipo I

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 31 de março de 2007  
Data da renovação da autorização de introdução no mercado: 18 de dezembro de 2012

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO