

## EPIRUBICINA IMA

### EPIRUBICINA10 mg

### EPIRUBICINA 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

### COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de Epirubicina 10 mg contiene:

Epirubicina clorhidrato 10 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato; metilparabeno

Cada frasco ampolla de Epirubicina 50 mg contiene:

Epirubicina clorhidrato 50 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato; metilparabeno

#### INDICACIONES

Epirubicina se emplea en el tratamiento de enfermedades neoplásicas como:

- Carcinoma de mama.
- Sarcoma de tejidos blandos.
- Carcinoma gástrico.
- Carcinoma de pulmón a células pequeñas.
- Carcinoma ovárico avanzado.

Epirubicina también puede ser utilizada en el tratamiento de tumores vesicales superficiales (Ta/T1 y carcinoma in situ) y profilaxis de la recurrencia de tumores vesicales superficiales tras resección transuretral completa.

Epirubicina puede ser utilizado como agente único o formando parte de diferentes regímenes poliquimioterápicos.

#### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La epirubicina se administra mediante inyección intravenosa o a través de un catéter intravascular. La vía de administración intravascular es beneficiosa en el tratamiento de tumores vesicales superficiales así como en la profilaxis de la recaída de tumores vesicales superficiales con resección transuretral completa. La epirubicina no es activa por vía oral y no debe ser administrada por vía intramuscular ni intratecal.

#### Administración intravenosa:

La dosis total de epirubicina por ciclo puede variar de acuerdo a su empleo dentro de un régimen de tratamiento específico (como agente único o en combinación con otros medicamentos citotóxicos) y de acuerdo a la indicación.

Se aconseja administrar el medicamento a través de un sistema de perfusión intravenosa (usando solución salina al 0,9% o solución glucosada al 5%), después de comprobar que la aguja está bien insertada en la vena. Para minimizar el riesgo de trombosis o extravasación del medicamento, los tiempos de perfusión habituales oscilan entre 3 y 20 minutos, dependiendo de la dosis y del volumen de la solución a perfundir.

No se recomienda la inyección en bolo debido al riesgo de extravasación, que puede producirse por aspiración de la aguja, incluso en presencia de un retorno sanguíneo adecuado.

### Dosis convencional

Cuando se administra epirubicina como agente único, la dosis inicial recomendada por ciclo en adultos es de 60-90 mg/m2 de superficie corporal. Cuando se utiliza en combinación con otros agentes en el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama con ganglios axilares positivos, la dosis inicial recomendada para epirubicina es de 100 a 120 mg/m2. La dosis total de inicio por ciclo puede ser administrada como dosis única o dividida en 2-3 días consecutivos. Si la recuperación de la toxicidad inducida por el medicamento es normal (especialmente mielosupresión y estomatitis), cada ciclo de tratamiento puede repetirse cada 3 ó 4 semanas. Cuando se administra epirubicina en combinación con otros agentes citotóxicos que puedan producir una toxicidad solapada, deberá reducirse la dosis en cada ciclo.

#### Dosis altas

Epirubicina, a dosis altas puede ser usado para el tratamiento del cáncer de mama y de pulmón. Como agente único, la dosis inicial recomendada de epirubicina en adultos (hasta 135 mg/m2) deberá ser administrada el día 1 o en dosis divididas durante los días 1, 2 y 3 cada 3 ó 4 semanas. En terapia de combinación, la dosis inicial recomendada (hasta 120 mg/m2) deberá ser administrada el día 1 cada 3 ó 4 semanas.

Epirubicina, a dosis altas puede ser usado como agente único en cáncer de pulmón según las siguientes pautas:

Cáncer de pulmón a células pequeñas (no tratado previamente): 120 mg/m2 el día 1, cada 3 semanas.

#### Ajuste de la dosis

#### Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina: 1,2-3 mg/dl o AST entre 2 a 4 veces el límite superior normal) requieren una reducción de la dosis del 50%, mientras que los

pacientes con insuficiencia hepática significativa (bilirrubina > 3 mg/dl o AST > 4 veces el límite superior normal) necesitan una reducción de la dosis del 75%. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con epirubicina.

#### Insuficiencia renal

En vista de la pequeña cantidad de epirubicina que se excreta por vía renal, la insuficiencia renal moderada no parece requerir una reducción de dosis. Aunque se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda reducir las dosis de inicio en aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina sérica > 5 mg/dl).

#### Población pediátrica

No existen datos sobre la eficacia y seguridad en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### Población de edad avanzada

Para pacientes de edad avanzada se han empleado dosis de inicio y regímenes posológicos estándar.

#### Otras poblaciones especiales

Se recomiendan dosis menores (60-75 mg/m2 para el tratamiento convencional y de 105-120 mg/m2 para pautas de dosis altas) o mayor intervalo de tiempo entre los ciclos para pacientes con insuficiencia funcional de médula ósea debida a una quimioterapia o radioterapia previas o en casos de infiltración neoplásica de la médula ósea.

#### Administración intravascular:

La solución de epirubicina debe ser instilada a través de un catéter, se deja actuar durante una hora, después de la cual se solicita al paciente vaciar la vejiga. Durante la instilación, se debe rotar al paciente para asegurar un mayor contacto de la solución con la mucosa vesical de la pelvis. Para evitar una dilución indeseada con la orina, el paciente no deberá ingerir ningún líquido en las 12 horas anteriores a la instilación.

Para el tratamiento de tumores vesicales superficiales, las pautas posológicas son las siguientes:

Instilación única: Se recomienda una única instilación de 80 a 100 mg inmediatamente tras la resección transuretral.

Terapia de 4-8 semanas seguido de una instilación mensual: Se recomienda una terapia de 8 instilaciones semanales de 50 mg (en 25-50 ml de solución salina) comenzando de 2 a 7 días tras la resección transuretral. En caso de toxicidad local (cistitis química) se aconseja una reducción de la dosis a 30 mg. También se pueden administrar 4 instilaciones semanales de 50 mg, seguidas de 11 instilaciones mensuales de la misma dosis.

No se recomienda la administración intravascular de epirubicina en el tratamiento de tumores invasivos que han penetrado en la capa muscular de la pared de la vejiga.

#### CONTRAINDICACIONES

Epirubicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a epirubicina, a cualquiera de sus componentes, a otras antraciclinas o antracenedionas. Asimismo, está contraindicada durante la lactancia.

La administración por vía intravenosa de epirubicina está contraindicada en las siguientes situaciones: -Mielosupresión persistente. -Insuficiencia hepática grave. -Insuficiencia cardiaca grave. -Infarto de miocardio reciente. - Arritmias graves -Tratamientos previos con dosis máximas acumulativas de epirubicina y/u otras antraciclinas o antracenedionas-Pacientes con infecciones sistémicas agudas. -Angina de pecho inestable. -Miocardiopatía.

La administración por vía intravascular de epirubicina está contraindicada en las siguientes situaciones: -Infecciones del tracto urinario. -Inflamación de la vejiga. -Hematuria. -Tumores invasivos que han penetrado en la pared de la vejiga. -Problemas con el cateterismo.

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### General

Epirubicina deberá administrarse únicamente bajo la supervisión de médicos con experiencia en la terapia con medicamentos citotóxicos. Se debe contar con instalaciones diagnósticas y terapéuticas adecuadas para la supervisión del tratamiento y de las posibles complicaciones debidas a la mielosupresión, en especial después del tratamiento con dosis altas de epirubicina.

Los pacientes deberán recuperarse de la toxicidad aguda producida por tratamientos citotóxicos previos (tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) antes de comenzar el tratamiento con epirubicina.

El tratamiento a dosis altas (por ejemplo ≥ 90 mg/m2 cada 3 ó 4 semanas) puede provocar efectos adversos similares a los que se presentan a dosis estándar (< 90 mg/m2 cada 3 ó 4 semanas) aunque la gravedad de la neutropenia y la estomatitis/mucositis, puede ser mayor. Los pacientes que reciben tratamiento con dosis altas de epirubicina habrán de ser monitoriza-dos debido a las posibles complicaciones clínicas derivadas de la mielosupresión profunda.

#### Efectos en la función cardiaca

La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas que puede manifestarse por acontecimientos precoces (es decir, agudos) o tardíos (es decir, retardados).

Acontecimientos precoces (es decir, agudos). La cardiotoxicidad precoz de la epirubicinacon-siste principalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías en el electrocardiograma (ECG), tales como cambios inespecíficos en la onda ST-T. Se han notificado casos de taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular y bradicardia, así como bloqueos atrioventriculares y bloqueo de rama. Estos efectos no predicen el desarrollo de una cardiotoxicidad tardía, raramente son de relevancia clínica y, generalmene, son

transitorios, reversibles y no requieren la interrupción del tratamiento con epirubicina.

Acontecimientos tardíos (es decir, retardados). La cardiotoxicidad retardada se desarrolla de forma tardía en el curso de la terapia con epirubicina o en los 2-3 meses siguientes a la finalización del tratamiento, aunque se han notificado efectos más tardíos (desde varios meses hasta años después de la finalización del tratamiento). La miocardiopatía tardía se manifiesta por una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) tales como disnea, edema pulmonar, edema postural, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. La ICC potencialmente mortal, es la forma más grave de miocardiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad limitante de las dosis acumulativas.

El riesgo de desarrollar ICC aumenta considerablemente cuando las dosis acumulativas totales de epirubicina superan los 900 mg/m2; debe actuarse con la máxima precaución cuando se supere esta dosis.

Deberá evaluarse la función cardiaca antes de que los pacientes reciban tratamiento con epirubicina y deberá vigilarse a lo largo del tratamiento, para reducir al mínimo el riesgo de que se produzca una alteración cardiaca grave. El riesgo puede reducirse mediante un seguimiento regular de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el tratamiento, interrumpiendo inmediatamente la administración de epirubicina ante la aparición del primer signo de alteración de la función cardiaca. El método cuantitativo apropiado para evaluar repetidamente la función cardiaca (evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) incluye una gammagrafía con adquisición sincronizada múltiple (MUGA) o ecocardiografía. Se recomienda realizar una evaluación de la función cardiaca previo al tratamiento mediante un electrocardiograma y o bien una MUGA o bien una ecocardiografía, especialmente en pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad. Deberán realizarse determinaciones repetidas, por MUGA o por ecocardiografía, de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, particularmente cuando se administren dosis altas acumulativas de antraciclinas. La técnica usada para la evaluación debe ser consistente a lo largo del seguimiento.

Debido al riesgo de cardiomiopatía, no se debe exceder una dosis acumulativa de 900 mg/m2 a no ser que se proceda con extremada precaución.

Los factores de riesgo de toxicidad cardiaca, incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante del área pericárdica/mediastínica, tratamiento anterior con otras antraciclinas o antracenedionas, uso concomitante de medicamentos con capacidad para suprimir la contractilidad cardiaca u otros medicamentos cardiotóxicos con un aumento del riesgo en pacientes de edad avanzada.

Se realizará un seguimiento especialmente cuidadoso de la función cardiaca en pacientes que reciban dosis altas acumulativas y en los que tienen factores de riesgo. No obstante, puede aparecer cardiotoxicidad causada por epirubicina con dosis acumulativas más bajas, haya o no factores de riesgo cardíaco.

Es probable que la toxicidad de epirubicina y de otras antraciclinas o antracenedionas sea aditiva.

#### Toxicidad hematológica

Al igual que otros agentes citotóxicos, epirubicina puede causar mielosupresión. El perfil hematológico debe controlarse antes y durante cada ciclo de tratamiento con epirubicina incluyendo recuentos sanguíneos de hematies, leucocitos, neutrófilos y plaquetas.

La leucopenia dosis-dependiente y reversible y/o la granulocitopenia (neutropenia), son las manifestaciones predominantes de la toxicidad hematológica de epirubicina y es la toxicidad aguda dosis-limitante más común para este medicamento. La leucopenia y neutropenia son más graves a dosis altas, alcanzando el máximo entre los días 10 y 14 tras la administración del medicamento; este hecho generalmente es transitorio y se recuperan los valores normales, en la mayoría de los casos, aproximadamente el día 21. También puede producirse trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de una mielosupresión grave incluyen fiebre, infección, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

#### Leucemia secundaria

Se han notificado casos de leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas incluyendo epirubicina. La leucemia secundaria es más frecuente cuando tales medicamentos son administrados en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN o en combinación con radioterapia, cuando los pacientes anteriormente han sido tratados intensamente con medicamentos citotóxicos o cuando las dosis de las antraciclinas se han escalado. El periodo de latencia de estas leucemias puede ser de 1 a 3 años.

#### Efectos gastrointestinales

Epirubicina es emetógena. Generalmente aparece mucositis/estomatitis de manera temprana, tras la administración del medicamento que, si es grave, puede progresar a ulceraciones de la mucosa en algunos días. La mayoría de los pacientes se recuperan de este efecto adverso hacia la tercera semana de tratamiento.

#### Efectos en la función hepática

La principal vía de eliminación de epirubicina es el sistema hepatobiliar. Los niveles de bilirrubina sérica total y de aspartato transaminasa (AST) deberán ser valorados antes de comenzar el tratamiento y durante el mismo. Los pacientes que tengan alguno de estos dos parámetros elevados, pueden experimentar una disminución en el aclaramiento del medicamento, junto con un aumento de la toxicidad global. Se recomienda administrar dosis más bajas en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con epirubicina.

#### Efectos en la función renal

La creatinina sérica deberá ser valorada antes y durante la terapia. El ajuste de dosis será necesario en pacientes cuyos valores de creatinina sérica sean superiores a 5 mg/dl.

#### Efectos en el lugar de inyección

La inyección en un vaso pequeño o las inyecciones repetidas en la misma vena, pueden causar fleboesclerosis. Siguiendo el procedimiento de administración recomendado se puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el lugar de inyección.

Extravasación

La extravasación de epirubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones tisulares graves (formación de vesículas y celulitis grave) y necrosis. En caso de que los signos y síntomas de la extravasación ocurran durante la administración intravenosa de epirubicina, la perfusión del medicamento deberá detenerse inmediatamente. Los efectos adversos de la extravasación de las antraciclinas pueden prevenirse o reducirse con el uso inmediato de un tratamiento específico, por ejemplo dextrazoxano (consultar el prospecto del medicamento para más información sobre el uso). El dolor local puede mejorarse enfriando la zona y manteniéndola fría, usando ácido hialurónico y dimetilsulfóxido (DMSO). Se habrá de hacer un seguimiento cuidadoso a los pacientes en el periodo posterior, ya que la necrosis puede aparecer algunas semanas después. Si se produjera extravasación, se habrá de consultar a un cirujano plástico con el fin de valorar el adecuado tratamiento de la zona.

#### Otros efectos

Al igual que otros agentes citotóxicos, se han notificado casos de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolismo pulmonar (en algunos casos mortal) durante el uso de epirubicina.

#### Síndrome de lisis tumoral

Al igual que otros agentes citotóxicos, Epirubicina puede inducir hiperuricemia como resultado del elevado catabolismo de las bases púricas que acompaña a la rápida lisis de las células neoplásicas producida por el medicamento (síndrome de lisis tumoral). Deberán evaluarse los niveles en sangre de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina, tras el tratamiento inicial. Hidratar, alcalinizar la orina y llevar a cabo una profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia puede reducir al mínimo las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

#### Efectos inmunosupresores/aumento de la susceptibilidad a las infecciones

La administración de vacunas de virus vivos o atenuados en pacientes inmunocomprometidos por el uso de agentes quimioterápicos incluyendo epirubicina, puede provocar infecciones graves o fatales. En pacientes en tratamiento con epirubicina, no se deben administrar vacunas de virus vivos. Sepodrán administrar vacunas a virus muerto o inactivadas; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

Sistema reproductor

Epirubicina puede ser genotóxico. Tanto los pacientes varones como las mujeres que reciban tratamiento con epirubicina deben usar métodos anticonceptivos adecuados. Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener niños tras la finalización del tratamiento.

#### Advertencias adicionales y precauciones para otras vías de administración

#### Administración intravascular

La administración de epirubicina puede originar síntomas de cistitis química (tales como disuria, poliuria, nicturia, estranguria, hematuria, molestias vesicales o necrosis de la pared vesical) y la constricción de la vejiga. Es necesario prestar una especial atención a los problemas de cateterización (por ejemplo obstrucción ureteral debido a masas tumorales intravascales).

#### INTERACCIONES

Epirubicina se utiliza principalmente en combinación con otros agentes citotóxicos. Pueden aparecer toxicidades aditivas que producen fundamentalmente efectos sobre médula ósea/hematológicos y gastrointestinales. Se debe monitorizar la función cardiaca de los pacientes en tratamiento con epirubicina en combinación con otros quimioterápicos con potencial cardiotóxico (por ejemplo, 5–flúorouracilo, ciclofosfamida, taxanos, cisplatino), así como cuando se administre epirubicina en combinación con otros agentes cardioactivos (por ej: bloqueantes de los canales de calcio).

Epirubicina se metaboliza en su mayoría en el hígado. Por ello, cambios en la función hepática inducidos por los tratamientos concomitantes pueden afectar al metabolismo de epirubicina, a su farmacocinética, a su eficacia terapéutica y/o a su toxicidad.

Las antraciclinas, incluyendo epirubicina, no deben administrarse en combinación con otros agentes cardiotóxicos, a menos que se realice un seguimiento cuidadoso de la función cardiaca del paciente. En pacientes que reciban antraciclinas tras el tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente de vida media prolongada como trastuzumab, puede aumentar el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media de trastuzumab es de aproximadamente 4-5 semanas (de 28 a 38 días) y puede permanecer en sangre hasta un máximo de 20-27 semanas tras la finalización del tratamiento. Los pacientes tratados con antraciclinas como la Epirubicina después de haber finalizado el tratamiento con Trastuzumab , pueden tener un mayor riesgo de cardiotoxicidad. Por ello cuando sea posible, no se deberían administrar antraciclinas hasta pasadas 27 semanas de la finalización del tratamien-to con trastuzumab. En el caso de que se administrara este tratamiento antes de dicho periodo, se recomienda monitorizar estrechamente la función cardiaca del paciente.

En pacientes en tratamiento con epirubicina, no se deben administrar vacunas de virus vivos. Se podrán administrar vacunas a virus muerto o inactivadas aunque la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

Cimetidina incrementa el área bajo la curva (AUC) de epirubicina en un 50% por lo que deberá interrumpirse su administración durante el tratamiento con epirubicina.

Paclitaxel administrado antes que epirubicina puede originar un aumento en las concentraciones plasmáticas de epirubicina y sus metabolitos, no siendo estos últimos sin embargo, ni tóxicos ni activos. La administración de paclitaxel o docetaxel no afecta a la farmacocinética de epirubicina cuando ésta se administra antes que el taxano. Esta combinación puede utilizarse cuando se administran escalonadamente estos medicamentos. La perfusión de epirubicina y paclitaxel debe realizarse con al menos 24 horas de intervalo entre los dos medicamentos.

Un estudio demostró que cuando se administra docetaxel inmediatamente después de epirubicina, pueden incrementarse las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de epirubicina.

Dexverapamilo puede alterar la farmacocinética de epirubicina y puede provocar un aumento de los efectos mielosupresores del medicamento.

La quinina puede acelerar la distribución de epirubicina desde la sangre a los tejidos y puede tener efecto en la disminución de glóbulos rojos producida por epirubicina.

La administración concomitante con interferón-α2b puede producir una reducción en la semivida de eliminación terminal y en el aclaramiento total de epirubicina.

Se debe considerar la posibilidad de que aparezca una alteración marcada de la hematopoyesis cuando los pacientes hayan recibido tratamiento previo con medicamentos que alteren la médula ósea (por ejemplo agentes citostáticos, sulfonamida, cloranfenicol, difenilhidantoina, derivados de amidopirina y agentes antiretrovirales).

Puede ocurrir un aumento de la mielosupresión, en pacientes tratados con antraciclinas y dexrazonano en combinación.

**FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

**Alteraciones en la fertilidad**

Epirubicina puede inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos. Los varones que estén en tratamiento con epirubicina deben emplear métodos anticonceptivos eficaces y si fuera necesario buscar consejo médico acerca de la conservación del semen, ya que epirubicina puede producir infertilidad irreversible.

Epirubicina puede causar amenorrea o menopausia prematura en mujeres premenopáusicas.

**Embarzo**

Datos experimentales en animales sugieren que la epirubicina puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. Si una mujer recibe epirubicina durante el embarazo o queda embarazada mientras está recibiendo el medicamento, se le debe advertir del potencial riesgo para el feto y considerar la posibilidad de asesoramiento genético.

No existen estudios en mujeres embarazadas. Este medicamento sólo debe administrarse durante el embarazo, si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

**Lactancia**

Se desconoce si la epirubicina se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamen- tos, incluyendo otras antraciclinas, se excretan en la leche humana y dadas las potenciales reacciones adversas graves que epirubicina puede producir en niños lactantes, las madres deberán interrumpir la lactancia antes de usar este medicamento.

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

Epirubicina puede causar episodios de náuseas y vómitos, los cuales pueden producir una alteración temporal de la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección
	Frecuencia no conocida	Shock séptico, sepsis, neumonía
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Raras	Leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Mielosupresión (leucopenia, granulocitopenia y neutropenia, anemia y neutropenia febril)
	Poco frecuentes	Trombocitopenia
	Frecuencia no conocida	Hemorragia e hipoxia tisular como resultado de la mielosupresión
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia, deshidratación
	Raras	Hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Mareos
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Conjuntivitis, queratitis

Trastornos cardiacos	Raras	Insuficiencia cardiaca congestiva (disnea, edema, hepatomegalia, ascitis, edema pulmonar, derrame pleural, ritmo de galope), cardiotoxicidad (anomalias en el electrocardiograma, arritmias, miocardiopa- tía), taquicardia ventricular, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama.
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos
	Poco frecuentes	Flebitis, tromboflebitis
	Frecuencia no conocida	Shock, tromboembolismo incluyendo embolismo pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Mucositis, esofagitis, estomatitis, vómitos, diarrea, náuseas e hiperpigmentación de la mucosa oral
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Coloración rojiza de la orina durante 1 ó 2 días tras la administración del medicamento
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raras	Amenorrea, azoospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuentes	Eritema en el lugar de perfusión
	Raras	Malestar, astenia, fiebre, escalofríos
Exploraciones complementarias	Raras	Cambios en los niveles de transaminasas
	Frecuencia no conocida	Disminución asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Se han observado casos de cistitis química, algunas veces hemorrágica, tras la administración intravesical

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con epirubicina, con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes (≥ 1/10) Frecuentes (≥1/100 a < 1/10) Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/10.000 a < 1/1.000) Muy raras (< 1/10.000) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Más del 10% de los pacientes tratados pueden desarrollar reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes son: mielosupresión, reacciones adversas gastrointestinales, anorexia, alopecia e infección.

**Administración intravesical:**

Tanto las reacciones adversas sistémicas graves como las reacciones alérgicas son raras, ya que sólo una pequeña cantidad de la sustancia activa es reabsorbida tras la administración intravesical. Se han notificado frecuentemente reacciones locales tales como sensación de quemazón y micciones frecuentes (polaquiuria). Se han notificado ocasionalmente cistitis bacterianas o químicas. La mayoría de estas reacciones adversas son reversibles.

**SOBREDOSIS**

Una sobredosis aguda con epirubicina provocará mielosupresión grave (principalmente leucopenia y trombocitopenia), efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis) y complicaciones cardíacas agudas. Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca tardía con antraciclinas de varios meses a años después de finalizado el tratamiento. Se deberá monitorizar rigurosamente a los pacientes y en el caso de que aparezcan signos de insuficien- cia cardíaca se aplicarán las medidas terapéuticas convencionales.

Tratamiento: Sintomático. Epirubicina no puede ser eliminado por diálisis. El tratamiento durante este periodo consistirá en medidas de soporte adecuadas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 y 0800 444 8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 3330160

**FARMACODINAMIA**

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas. Antraciclinas y sustancias relacionadas. Código ATC: L01DB03.

La epirubicina es un agente citotóxico que pertenece al grupo de las antraciclinas. Aunque se sabe que las antraciclinas pueden interferir con diversas funciones bioquímicas y biológicas de las células eucarióticas, aún no se han terminado de dilucidar los mecanismos exactos de las propiedades citotóxicas y/o antiproliferativas de la epirubicina.

La epirubicina forma un complejo con el ADN mediante la intercalación de sus anillos planares entre pares de bases de nucleótidos, con la consiguiente inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y de las proteínas. Esta intercalación desencadena la ruptura del ADN por parte de la topoisomerasa II, lo cual da lugar a la actividad citocida del medicamento. La epirubicina también inhibe la actividad de la ADN helicasa, lo cual impide la separación enzimática del ADN de doble cadena y altera la replicación y la transcripcón. La epirubicina también está implicada en reacciones de oxidación/reducción mediante la generación de radicales libres citotóxicos. Se piensa que la actividad antiproliferativa y citotóxica de la epirubicina es el resultado de estos u otros posibles mecanismos.

La epirubicina es citotóxica in vitro para diversas líneas celulares murinas y humanas establecidas y para cultivos primarios de tumores humanos. También tiene actividad in vivo contra diversos tumores murinos y xenoinjertos humanos en ratones atímicos, incluidos los tumores de mama.

**FARMACOCINÉTICA**

La farmacocinética de la epirubicina es lineal sobre el intervalo de dosis de 60 a 150 mg/m2 y la depuración del plasma no se ve afectada por la duración de la perfusión o el esquema de administración.

**Distribución**

Después de una administración intravenosa, la epirubicina se distribuye en tejidos rápida y ampliamente. Su unión a proteínas plasmáticas (sobre todo albúmina) es del 77% y no se ve afectada por la concentración del medicamento. La epirubicina también se concentra en los glóbulos rojos. La concentración total en sangre es aproximadamente el doble que en plasma.

**Metabolismo**

La epirubicina se metaboliza de forma extensa y rápida en el hígado. También se metaboliza en otros órganos y células, incluyendo los glóbulos rojos. Se han identificado cuatro vías metabólicas principales:

(1) reducción del grupo C-13 ceto con formación del derivado 13(S)-dihidro, epirubicinol.

(2) conjugación tanto del medicamento no modificado como del epirubicinol con ácido glucurónico.

(3) pérdida del residuo de amino azúcar a través de un proceso de hidrólisis con formación de agluconas de doxorubicina y doxorubicinol.

(4) pérdida del residuo de amino azúcar a través de un proceso redox con formación de la aglucona 7-desoxi-doxorubicina y la aglucona 7-desoxi-doxorubicinol.

El epirubicinol tiene una actividad citotóxica in vitro que es una décima parte de la de la epirubicina. Como los niveles plasmáticos de epirubicinol son más bajos que los del medicamento no modificado, es poco probable que alcancen concentraciones in vivo suficientes para producir citotoxicidad. No se ha observado actividad o toxicidad significativas de los otros metabolitos.

**Eliminación**

La epirubicina y sus principales metabolitos se eliminan por excreción biliar y, en menor grado, por excreción urinaria. Los datos de balance de masa de un paciente encontraron cerca del 60% de la dosis radioactiva total, en las heces (34%) y la orina (27%). Estos datos concuerdan con los obtenidos en 3 pacientes con obstrucción extrahepática y drenaje percutáneo, en quienes aproximadamente un 35% y 20% de la dosis administrada se recuperó como epirubicina o sus principales metabolitos en la bilis y la orina, respectivamente, 4 días después del tratamiento.

El medicamento no cruza la barrera hematoencefálica. Cuando EPIRUBICINA se administra intravesicalmente, la absorción sistémica es mínima.

**Farmacocinética en poblaciones especiales**

**Alteración hepática:**

La epirubicina se elimina tanto por metabolismo hepático como por excreción biliar y la depuración está reducida en pacientes que tienen disfunción hepática. En un estudio sobre el efecto de la disfunción hepática, se clasificó en tres grupos a pacientes con tumores sólidos. Los pacientes del Grupo 1 (n = 22) tenían valores de AST (GOT) en suero por encima del límite superior normal (mediana: 93 U/L) y niveles normales de bilirrubina en suero (mediana: 0,5 mg/dl) y se les administró epirubicina en dosis de 12,5 a 90 mg/m2. Los pacientes del Grupo 2 tenían alteraciones tanto de los niveles séricos de AST (mediana: 175 U/L) como de bilirrubina (mediana: 2,7 mg/dl) y fueron tratados con una dosis de epirubicina de 25 mg/m2 (n = 8). Su farmacocinética se comparó con la de los pacientes que tenían valores normales de AST y bilirrubina en suero, que recibieron epirubicina en dosis de 12,5 a 120 mg/m2. La mediana del aclaramiento plasmático de la epirubicina se redujo en comparación con la de los pacientes que tenían función hepática normal en cerca del 30% en los pacientes del Grupo 1 y en 50% en los pacientes del Grupo 2. No se han evaluado pacientes con un deterioro más grave de la función hepática.

**Alteración renal:**

No se observaron alteraciones significativas en la farmacocinética de epirubicina o de su metabolito principal (epirubicinol), en pacientes con creatinina sérica < 5 mg/dl. Se ha observado una reducción del 50% en el aclaramiento plasmático, en 4 pacientes con una creatinina sérica ≥ 5 mg/dl.

**INCOMPATIBILIDADES**

La epirubicina no debe mezclarse con heparina, ya que da lugar a la formación de un precipitado. Debe evitarse el contacto prolongado con cualquier solución de pH alcalino, ya que podría producir una hidrólisis del medicamento. En terapias combinadas con otros antineoplásicos no es recomendable mezclarlos en la misma jeringa.

**PRESENTACIONES**

Un estuche conteniendo un frasco ampolla de Epirubicina 10 mg.

Un estuche conteniendo un frasco ampolla de Epirubicina 50 mg.

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura menor a 25°C protegido de la luz.

**RECONSTITUCIÓN**

La reconstitución se debe realizar en agua o solución salina estéril, aunque es preferible esta última ya que permite obtener una solución isotónica con una tolerancia superior:

FRASCOS LIOFILIZADOS	CANTIDAD DILUYENTE	CONCENTRACIÓN FINAL
10 mg	5 mL	2 mg/mL
50 mg	25 mL	2 mg/mL
150 mg	75 mL	2 mg/mL
Conservación		La solución reconstituida es químicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente y durante 48 horas en heladera entre 2-8°C. Debe ser protegido de la luz.

**Administración intravenosa**

Se aconseja administrar el medicamento a través de un sistema de perfusión intravenosa (usando solución salina al 0,9% o solución glucosada al 5%), después de comprobar que la aguja está bien insertada en la vena. Para minimizar el riesgo de trombosis o extravasación del medicamento, los tiempos de perfusión habituales oscilan entre 3 y 20 minutos, dependiendo de la dosis y del volumen de la solución a perfundir. No se recomienda la inyección en bolo debido al riesgo de extravasación, que puede producirse por aspiración de la aguja, incluso en presencia de un retorno sanguíneo adecuado.

**Administración intravesical**

Para la administración por vía intravesical debe diluirse la dosis prevista (en forma de solución reconstituida) en solución fisiológica salina estéril o agua para preparaciones inyectables hasta alcanzar un volumen de 50 ml.

La solución de epirubicina debe ser instilada a través de un catéter, se deja actuar durante una hora, después de la cual se solicita al paciente vaciar la vejiga. Durante la instilación, se debe rotar al paciente para asegurar un mayor contacto de la solución con la mucosa vesical. Para evitar una dilución indeseada con la orina, el paciente no deberá ingerir ningún líquido en las 12 horas anteriores a la instilación.

**Medidas de protección**

Debido a la naturaleza tóxica del compuesto, deberán seguirse las siguientes recomendaciones de protección:

-El personal deberá estar instruido en las técnicas de reconstitución y manipulación.

-Las personas embarazadas evitarán manipular este medicamento.

-El personal que manipule epirubicina deberá llevar ropa de protección: gafas protectoras, batas, guantes y mascarillas desechables.

-Realizar la reconstitución en una zona designada para ello (preferiblemente bajo un sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo deberá protegerse mediante un papel absorbente, plastificado y desechable.

-Todo el material utilizado para la reconstitución, administración o limpieza, incluyendo los guantes, deberá disponerse en bolsas de materiales residuales de alto riesgo para su destrucción mediante incineración a alta temperatura.

- Cualquier derrame o escape deberá tratarse con solución de hipoclorito de sodio diluida (cloro al 1% disponible), preferiblemente por remojado, y posteriormente con agua.

- Todos los materiales de limpieza deberán desecharse como se ha indicado anteriormente.

- En caso de contacto con la piel, lavar bien el área afectada con agua y jabón o con solución de bicarbonato de sodio. De cualquier modo, no frotar la piel con un cepillo.

- En caso de contacto con los ojos, retirar el/los párpado/s y lavar el/los ojo/s afectado/s con abundante cantidad de agua durante 15 minutos por lo menos. Posteriormente, procurar atención médica.

- Lavar siempre las manos después de quitarse los guantes.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**Este medicamento deber ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica**
**TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 48.407

Fecha de la última revisión: Mayo 2017

	Laboratorios IMA S.A.I.C. Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires República Argentina (54-11) 4551-5109	Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674	20371 VO3
---	---	--	-----------