

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.

Embarazo

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 medicamentos, incluyendo otras antraciclínas, 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.

REACCIONES ADVERSAS

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 < 1/100), Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), Muy raras (< 1/10.000) y 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.

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 linfoctica 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 cardíacos	Raras	Insuficiencia cardíaca congestiva (disnea, edema, hepatomegalia, ascitis, edema pulmonar, derrame pleural, ritmo de galope), cardiotoxicidad (anomalías en el electrocardiograma, arritmias, miocardiopatía), 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 de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia
	Raras	Urticaria
	Frecuencia no conocida	Toxicidad local, rash, prurito, cambios en la piel, eritema, rubefacción, hiperpigmentación de la piel y de las uñas, fotosensibilidad, hipersensibilidad de la piel irradiada (Síndrome de hipersensibilización a la radiación)
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Coloración rojiza de la orina durante 1 o 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

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 (polaquiriuria). 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 cardíaca tardía con antraciclínas 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 insuficiencia cardíaca se aplicarán las medidas terapéuticas convencionales. Tratamiento: Sintomático. Epirubicina no puede ser eliminado por diálisis. El tratamiento durante este período 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 0800-333-0160

FARMACODINAMIA

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

La epirubicina es un agente citotóxico que pertenece al grupo de las antraciclínas. Aunque se sabe que las antraciclínas 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 transcripción. 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 adaramiento 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 ésta última ya que permite tener 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 hs a temperatura ambiente y durante 48 hs 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 debe 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.

Certificado N°: 48.407

Fecha de la última revisión: Diciembre 2017

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