



1. NOMBRE(S) DEL PRODUCTO MEDICINAL

FARMORUBICINA[®] 2 mg/mL Solución Inyectable Estéril (Clorhidrato de Epirubicina)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Solución para inyección de 50 mg/25 mL y 10 mg/5 mL, que contiene 2 mg de clorhidrato de epirubicina por mililitro (mL) de solución.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución estéril para inyección.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Epirubicina está indicada para el tratamiento de los siguientes padecimientos:

- Cáncer de células transicionales de la vejiga.
- Cáncer de mama en etapa incipiente.
- Cáncer de mama metastásico/avanzado.
- Cáncer gastroesofágico.
- Cáncer de cabeza y cuello.
- Cáncer hepatocelular primario.
- Leucemia aguda.
- Cáncer de células no pequeñas del pulmón.
- Cáncer de células pequeñas del pulmón.
- Linfoma no Hodgkin.
- Linfoma de Hodgkin.
- Mieloma múltiple.
- Cáncer de ovario.
- Cáncer de páncreas.
- Cáncer de próstata refractario a hormonas.
- Cáncer rectal.
- Sarcomas de hueso y tejidos blandos.

4.2 Posología y Método de Administración

La epirubicina por lo general se administra en inyección intravenosa. Se ha encontrado que la inyección intravesical es de provecho en el tratamiento del cáncer superficial de la vejiga así como en la profilaxis de la recurrencia del tumor después de la resección transuretral. La vía de administración intra-arterial también se ha usado para producir intensa actividad local con menor toxicidad general (véase la Sección

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Advertencias adicionales y Precauciones para otras vías de administración).

Administración intravenosa (IV)

La dosis total de epirubicina por ciclo puede variar conforme a su uso dentro de un régimen específico de tratamiento (p.ej., dado como agente único o en combinación con otros fármacos citotóxicos) y conforme a la indicación.

La epirubicina se debe administrar dentro del equipo de venoclisis de una infusión intravenosa que fluye libremente (solución salina normal 0,9% o dextrosa al 5%). A fin de reducir al mínimo el riesgo de trombosis o extravasación perivenosa, el tiempo usual de infusión oscila entre 3 y 20 minutos dependiendo de dosificación y el volumen de la solución para infusión. No se recomienda la inyección en bolo directo debido al riesgo de extravasación, la cual puede sobrevenir aun en presencia de un retorno venoso adecuado cuando se succiona con la aguja (véase la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

Regímenes estándar de dosificación inicial. En forma de agente único, la dosis inicial estándar recomendada de epirubicina por ciclo en adultos es de 60-120 mg/m² de superficie corporal. La dosis de inicio recomendada de epirubicina cuando se usa como componente de la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama con ganglio axilar positivo es de 100 a 120 mg/m². La dosis total de inicio por ciclo se puede dar en una dosis única o dividida en 2-3 días sucesivos. En condiciones de recuperación normal de la toxicidad inducida por fármacos (en especial depresión de la médula ósea y estomatitis), los ciclos de tratamiento se podrían repetir cada 3 a 4 semanas. Si se usa la epirubicina en combinación con otros fármacos citotóxicos cuyas toxicidades posiblemente se superponen, la dosis recomendada por ciclo se debe reducir de conformidad (véase la referencia a la indicación específica).

Regímenes con dosis de inicio altas. Las dosis altas de inicio de epirubicina se pueden usar en el tratamiento del cáncer de mama y de pulmón. Cuando se usa como agente único, la dosis alta de inicio recomendada de epirubicina por ciclo en adultos (hasta 135 mg/m²) se debe administrar en el día 1 o en dosis divididas en los días 1, 2, 3, cada 3 a 4 semanas. En la terapia combinada, la dosis alta de inicio recomendada (hasta 120 mg/m²) se debe administrar en el día 1, cada 3 a 4 semanas.

Modificaciones de las dosis

Disfunción renal. Aunque no se pueden hacer recomendaciones específicas de dosificación debido a lo limitado de la información disponible proveniente de pacientes con deterioro de la función renal, se debe considerar el uso de dosis de inicio más bajas en los pacientes que tienen un grado alto de deterioro de la función renal (creatinina sérica >5 mg/dL).

Disfunción hepática. Se recomienda reducir la dosis en pacientes que tienen los siguientes valores en suero:

- Bilirrubina 1,2 a 3 mg/dL o AST 2 a 4 veces el límite superior normal: ½ de la dosis de inicio recomendada
- Bilirrubina > 3 mg/dL o AST > 4 veces el límite superior normal: ¼ de la dosis de inicio recomendada.

Otras poblaciones especiales. Es posible que haya que considerar dar dosis de inicio más bajas o dejar intervalos más largos entre ciclos en el caso de pacientes que han sido previamente tratados de forma intensa o en pacientes que tienen infiltración neoplásica de la médula ósea (véase la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**). En los ancianos se han usado dosis de inicio y regímenes estándar.

Inyección Intravesical

La epirubicina debe ser instilada a través de una sonda, reteniéndola dentro de la vejiga durante 1 hora. Durante la instilación, se debe hacer girar al paciente para asegurarse de que la mucosa vesical de la pelvis recibe el contacto más extenso con la solución. A fin de evitar la dilución indebida con orina, se debe instruir al paciente para que no tome líquidos en las 12 horas anteriores a la instilación. Se le debe decir que orine al final de la instilación. La inyección intravesical no es adecuada para el tratamiento de tumores invasivos que han penetrado en la capa muscular de la pared vesical.

Tumores superficiales de la vejiga.

Instilación única: Se recomienda hacer una única instilación de 80-100 mg inmediatamente después de la resección transuretral (RTU).

Curso de 4-8 semanas seguido de instilación mensual: Se recomienda un régimen de instilaciones semanales de 50 mg (en 25-50 mL de solución salina) comenzando de 2 a 7 días después de la RTU. En caso de toxicidad local (cistitis química), se debe reducir la dosis a 30mg. Los pacientes pueden recibir 4 administraciones semanales de 50 mg seguidas de 11 instilaciones mensuales con la misma dosificación.

Administración Intraarterial

Los pacientes aquejados de carcinoma hepatocelular pueden recibir una infusión en bolo en la arteria hepática principal en dosis de 60 a 90 mg/m² a intervalos de 3 semanas a 3 meses o en dosis de 40 a 60 mg/m² ciclos de 4 semanas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la epirubicina o a cualquier otro componente del producto, diferente de las antraciclinas o antracenodionas.

Uso intravenoso:

- Mielosupresión persistente.
- Deterioro grave de la función hepática.
- Miocardiopatía.
- Infarto de miocardio reciente.
- Arritmias graves.
- Tratamientos previos con dosis máximas acumulativas de epirubicina u otras antraciclinas y antracenodionas (véase la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

Uso intravesical:

- infecciones del tracto urinario.
- inflamación de la vejiga.
- hematuria.

4.4 Advertencias y Precauciones especiales para el Uso

General – La epirubicina sólo se administrará bajo la supervisión de médicos calificados con experiencia en el uso de terapia citotóxica.

Los pacientes deben recuperarse de las toxicidades agudas (como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) del tratamiento citotóxico previo antes de comenzar el tratamiento con epirubicina.

Aunque el tratamiento con dosis altas de epirubicina (p.ej., ≥ 90 mg/m² cada 3 a 4 semanas) causa eventos adversos que en general son similares a los que se observan con las dosis estándar (<90 mg/m² cada 3 a 4 semanas), la gravedad de la neutropenia y la estomatitis / mucositis puede verse aumentada. El tratamiento con dosis altas de epirubicina sí exige prestar atención especial a las posibles complicaciones clínicas debidas a la mielosupresión profunda.

Función cardíaca – La cardiotoxicidad es uno de los riesgos del tratamiento con antraciclinas que se puede manifestar por eventos de aparición precoz (es decir, agudos) o de aparición tardía (es decir, retardados).

Eventos de aparición precoz (es decir, agudos). La cardiotoxicidad temprana de la epirubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal o anomalías electrocardiográficas (EKG) como cambios inespecíficos en la onda ST-T. También se ha informado de taquiarritmias, incluidas contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular y bradicardia, así como bloqueos aurículo-ventriculares y de rama. Estos efectos no suelen predecir la aparición posterior de cardiotoxicidad tardía, rara vez revisten importancia clínica y por lo general no constituyen una consideración para el abandono del tratamiento con epirubicina.

Eventos de aparición tardía. La cardiotoxicidad retardada suele sobrevenir tarde en el curso de la terapia con epirubicina o dentro de los 2 a 3 meses siguientes a la terminación del tratamiento, pero también se han informado eventos más tardíos (varios meses a años después de terminado el tratamiento). La cardiomiopatía se manifiesta por una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) como disnea, edema pulmonar, edema de zonas declives, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. La ICC potencialmente mortal es la forma más grave de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad acumulativa limitante de la dosis del fármaco.

El riesgo de que sobrevenga una ICC aumenta rápidamente conforme aumentan las dosis totales acumulativas epirubicina por encima de 900 mg/m²; esta dosis acumulativa sólo se excederá con extrema precaución (véase la Sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos**).

Se debe valorar la función cardíaca antes de que el paciente se someta al tratamiento con epirubicina y se vigilará a lo largo de toda la terapia a fin de reducir al mínimo el riesgo de que sobrevenga un deterioro grave de la función cardíaca. Es posible disminuir el riesgo por medio de la vigilancia regular de la FEVI durante el curso del tratamiento con el pronto abandono del tratamiento de epirubicina ante la primera señal de deterioro de la función. El método cuantitativo adecuado para hacer la valoración repetida de la función cardíaca (evaluación de la FEVI) incluye angiografía de múltiples puertos con radioisótopos (MUGA) o ecocardiografía (ECO). Se recomienda hacer la evaluación cardíaca inicial con un EKG y bien sea una gammagrafía MUGA o una ECO, sobre todo en pacientes que tienen factores de riesgo de aumento de la cardiotoxicidad. Se repetirán las determinaciones de la FEVI con MUGA o ECO, en especial cuando se usan dosis altas acumulativas de la antraciclina. La técnica empleada para la valoración debe ser la misma durante todo el seguimiento.

Dado el riesgo de cardiomiopatía, la dosis acumulativa de 900 mg/m² de epirubicina sólo se excederá tomando extremas precauciones.

Los factores de riesgo de toxicidad cardíaca incluyen la enfermedad cardiovascular activa o latente, la radioterapia previa o concomitante en el área del mediastino / pericardio, la terapia previa con otras antraciclinas o antracenedionas y el uso concomitante de otros fármacos que pueden suprimir la contractilidad del miocardio o drogas cardiotóxicas, (por ejemplo, trastuzumab). Las antraciclinas incluyendo epirubicina no deben ser administradas en combinación con otros agentes cardiotóxicos a menos que la función cardíaca del pacientes sea cuidadosamente monitoreada. Los pacientes con antraciclinas después de tener el tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente aquellos con

vidas medias prolongadas como el trastuzumab, pueden también estar en alto riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media informada de trastuzumab es variable. Trastuzumab puede persistir en la circulación por hasta 7 meses. Por lo tanto, los médicos deben evitar terapia basada en antraciclina por hasta 7 meses después de suspender el trastuzumab cuando sea posible. Si se usan antraciclinas antes de este tiempo, se recomienda un monitoreo cuidadoso de la función cardíaca.

La vigilancia de la función cardíaca tiene que ser especialmente estricta en pacientes que reciben dosis altas acumulativas y en los que tienen factores de riesgo. Con todo, la cardiotoxicidad puede sobrevenir con dosis acumulativas más bajas de epirubicina ya sea que haya o no presencia de factores de riesgo cardiovascular. Es probable que la toxicidad de la epirubicina y de otras antraciclinas o antracenodionas sea aditiva.

Toxicidad hematológica – Igual que sucede con otros agentes citotóxicos, la epirubicina puede producir mielosupresión. Se deberán valorar los perfiles hematológicos antes y durante cada ciclo de terapia con epirubicina, incluido el recuento diferencial de los glóbulos blancos (WBC). Una leucopenia o granulocitopenia (neutropenia) reversible dependiente de la dosis es la manifestación predominante de la toxicidad hematológica de la epirubicina y es la más frecuente toxicidad aguda limitante de la dosis de este fármaco. La leucopenia y la neutropenia suelen ser más graves con los esquemas de dosis altas, alcanzando el nadir en la mayoría de los casos entre los días 10 y 14 después de la administración del medicamento; suelen ser transitorias y los recuentos de GB/neutrófilos regresan a los valores normales en casi todos los casos hacia el día 21. También pueden presentarse trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave incluyen fiebre, infección, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia secundaria – Se ha informado de leucemia secundaria, con o sin una fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas, incluida la epirubicina. La leucemia secundaria es más frecuente cuando estos medicamentos se dan en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN, cuando los pacientes han sido previamente tratados intensamente con fármacos citotóxicos, o cuando se han aumentado progresivamente las dosis de las antraciclinas. Estas leucemias pueden tener un periodo de latencia de 1 a 3 años (véase la Sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos**).

Gastrointestinal – La epirubicina causa vómito. La mucositis/estomatitis suele aparecer poco después de la administración del fármaco y si es grave, puede avanzar en unos pocos días hasta la formación de ulceraciones en la mucosa. La mayoría de los pacientes se recupera de este evento adverso hacia la tercera semana de terapia.

Función hepática – La principal vía de eliminación de la epirubicina es el sistema hepatobiliar. Se deben valorar los niveles de bilirrubina sérica total y AST antes y durante el tratamiento con epirubicina. Los pacientes que tienen niveles elevados de bilirrubinas o AST pueden experimentar una depuración más lenta del medicamento con un aumento de la toxicidad general. En estos pacientes se recomienda usar dosis más bajas (véanse las secciones **4.2 Posología y método de administración** y **5.2 Propiedades farmacocinéticas, Farmacocinética en poblaciones especiales**). Los pacientes que tienen deterioro grave de la función hepática no deben recibir epirubicina (véase la Sección **4.3 Contraindicaciones**).

Función renal – Se debe valorar la creatinina sérica antes y durante la terapia. Es preciso ajustar la dosificación en pacientes que tienen creatinina sérica > 5 mg/dL (véase la Sección **4.2 Posología y método de administración**).

Efectos en el lugar de la inyección – Puede presentarse una flebosclerosis como resultado de una inyección en un vaso de pequeño calibre o por las inyecciones repetidas en la misma vena. Si se siguen los procedimientos recomendados para la administración se puede reducir al mínimo el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el lugar de la inyección (véase la Sección **4.2 Posología y método de administración**).

Extravasación – La extravasación de epirubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones tisulares graves (ampollas, celulitis grave) y necrosis. En caso de que se observen signos o síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de epirubicina, se deberá interrumpir de inmediato la infusión.

Otros – Igual que sucede con otros agentes citotóxicos, se ha informado la aparición coincidental con el uso de la epirubicina de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluido embolismo pulmonar (en algunos casos mortal).

Síndrome de lisis tumoral – La epirubicina puede inducir hiperuricemia a causa del extenso catabolismo de las purinas que acompaña la rápida lisis de las células neoplásicas inducida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral). Se deben evaluar los niveles sanguíneos de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina después del tratamiento inicial. Las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral se pueden reducir al mínimo con hidratación, alcalinización de la orina y profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia.

Efectos Inmunosupresores / incremento de susceptibilidad a infecciones - la administración de biovacunas o biovacunas atenuadas en pacientes con el sistema inmune comprometido por agentes quimioterapéuticos incluyendo epirubicina, pueden resultar en infecciones serias o fatales. La vacunación con una biovacuna debe ser evitada en pacientes con epirubicina, pueden ser administradas vacunas no vivas o inactivas; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede ser disminuida.

Advertencias y precauciones Adicionales de Administración

Vía intravesical – La administración de epirubicina puede producir síntomas de cistitis química (como disuria, poliuria, nicturia, estranguria, hematuria, molestia vesical, necrosis de la pared de la vejiga) y constricción vesical. Es preciso prestar especial atención a los problemas del cateterismo (p.ej., obstrucción uretral debida a tumores intravesicales masivos).

Vía intraarterial – La administración intraarterial de la epirubicina (embolización arterial a través de un catéter para las terapias localizada o regional de carcinoma hepatocelular primario o metástasis hepáticas) puede producir (además de la toxicidad sistémica cualitativamente similar a la que se observa después de la administración intravenosa de la epirubicina) eventos localizados o regionales que incluyen úlceras gastroduodenales (probablemente debidas al reflujo de los fármacos hacia la arteria gástrica) y estenosis de los conductos biliares debida a colangitis esclerosante inducida por fármacos. Esta vía de administración puede llevar a una necrosis diseminada del tejido perfundido.

4.5 Interacción con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción

La epirubicina se usa principalmente en combinación con otros fármacos citotóxicos. Puede sobrevenir toxicidad aditiva, en especial en lo que respecta a los efectos sobre la médula ósea/hematológicos y gastrointestinales (véase la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**). El uso de epirubicina en quimioterapia combinada con otros medicamentos potencialmente cardiotoxicos, así como el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (p.ej., bloqueadores de los canales del calcio), exige la vigilancia de la función cardiaca durante todo el tratamiento. La epirubicina es extensamente metabolizada por el hígado. Los cambios en la función hepática inducidos por las terapias concomitantes pueden afectar el metabolismo, la farmacocinética, eficacia terapéutica o la toxicidad de la epirubicina (véase la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

La cimetidina aumentó el ABC de la epirubicina en 50% y se debe suspender durante el tratamiento con epirubicina.

Cuando se da antes de la epirubicina, el paclitaxel puede causar aumento de las concentraciones plasmáticas de epirubicina inmodificada y sus metabolitos, no siendo estos últimos, sin embargo, ni tóxicos ni activos. La administración conjunta de paclitaxel o docetaxel no afectó la farmacocinética de la epirubicina cuando ésta se administró antes del taxano.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

(Véase la Sección 5.3 Datos preclínicos de seguridad)

Afectación de la fertilidad

La epirubicina podría inducir daños cromosómicos en los espermatozoides humanos. Los varones sometidos a tratamiento con epirubicina deben usar métodos anticonceptivos eficaces.

La epirubicina puede causar amenorrea o menopausia precoz en mujeres premenopáusicas.

Embarazo

Las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas para evitar quedar embarazadas durante el tratamiento y deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

Los datos experimentales en animales sugieren que la epirubicina puede causar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Si se usa la epirubicina durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma el medicamento, deberá ser puesta al corriente de los posibles riesgos para el feto.

No se han hecho estudios en mujeres embarazadas. Sólo se usará la epirubicina durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo posible para el feto.

Lactancia

No se sabe si la epirubicina se excreta por la leche humana. Dado que muchos fármacos, incluidas otras antraciclinas, se excretan por la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en bebés lactantes por la epirubicina, las madres deben suspender la lactancia antes de tomar este medicamento.

4.7 Efectos sobre la Capacidad de Conducir Vehículos y Operar Maquinarias

No se ha hecho una evaluación sistemática del efecto de la epirubicina sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias.

4.8 Efectos Indeseables

Se ha realizado un gran número de estudios clínicos con epirubicina, administrada tanto en dosis convencionales como en dosis altas en diferentes indicaciones. A continuación se enumeran los eventos adversos serios relacionados con el medicamento que se presentaron durante los estudios clínicos. Los datos de la vigilancia post-mercado han sido incluidos.

Tabla 1. RAM y frecuencias numéricas listadas en orden decreciente de frecuencia dentro de cada SOC.

Clasificación por órganos y sistemas	Término de RAM	Frecuencia n/N (%)
Infecciones e Infestaciones	Infeción*	26,11%
	Conjuntivitis	14,84%
	Neumonía*	0,23%

	Sepsis	0,16%
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)	Leucemia mieloide aguda	0,80%
	Leucemia linfocítica aguda	0,36%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	99,30%
	Leucopenia	97,20%
	Trombocitopenia	97,20%
	Neutropenia	95,80%
	Neutropenia febril	9,09%
Trastornos del sistema inmune	Reacción anafiláctica*	Desconocido
Trastornos metabólicos y nutricionales	Disminución del apetito	2,90%
	Deshidratación*	0,23%
	Hiperuricemia*	Desconocido
Trastornos oculares	Queratitis	14,84%
Trastornos cardíacos	Taquicardia ventricular	1,45%
	Bloqueo auriculoventricular	1,45%
	Bloqueo de ramas ventriculares	1,45%
	Bradycardia	1,45%
	Insuficiencia cardíaca congestiva	1,17%
Trastornos vasculares	Sofocos	38,87%
	Flebitis*	10,72%
	Hemorragia*	2,56%
	Rubefacción*	1,93%
	Embolismo	0,70%
	Embolismo arterial*	0,48%
	Tromboflebitis*	0,46%
	Shock*	Desconocido
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolismo pulmonar*	0,70%
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	92,42%
	Vómitos	92,42%
	Estomatitis	58,55%
	Inflamación de la mucosa	44,99%
	Diarrea	24,84%
	Dolor gastrointestinal*	2,10%
	Erosión gastrointestinal*	1,45%
	Úlcera gastrointestinal*	1,45%
	Hemorragia gastrointestinal	0,48%
	Molestia abdominal	Desconocido
	Pigmentación bucal*	Desconocido
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	95,48%
	Toxicidad de la piel	19,52%
	Erupción/prurito	8,87%
	Hiperpigmentación de la piel*	8,40%
	Trastornos de la piel	4,68%
	Pigmentación de las uñas*	3,50%
	Urticaria*	0,42%
	Eritema*	0,23%
Reacción fotosensible*	Desconocido	
Trastornos renales y urinarios	Cromaturia*†	Desconocido

Trastornos del sistema reproductor y las mamas	Amenorrea	71,77%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Malestar	40,09%
	Pirexia*	26,11%
	Escalofríos*	2,10%
	Astenia	0,84%
Pruebas complementarias	Transaminasa anormal	95,57%
	Disminución en la fracción de eyección	5,45%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Cistitis química* [§]	31,98%
	Fenómeno de dermatitis de recuerdo* ^Δ	Desconocido
<p>*RAM Identificado poscomercialización. † Coloración roja de la orina durante 1 o 2 días luego de la administración. § Después de la administración intravesical. Δ Hipersensibilidad en piel irradiada (dermatitis de recuerdo a la radiación).</p>		

4.9 Sobredosis

La sobredosificación aguda con epirubicina dará lugar a una mielosupresión grave (principalmente leucopenia y trombocitopenia), efectos tóxicos gastrointestinales (sobre todo mucositis) y complicaciones cardíacas agudas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

La epirubicina es un agente citotóxico de la familia de las antraciclina. Aunque se sabe que las antraciclina pueden alterar diversas funciones bioquímicas y biológicas de las células eucarióticas, aún no se han terminado de dilucidar los mecanismos exactos de las propiedades citotóxicas o antiproliferadoras 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 fisión del ADN por parte de la topoisomerasa II, lo cual da lugar a la actividad citocida.

La epirubicina también inhibe la actividad de la helicasa del ADN, 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 antiproliferadora 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 atómicos, incluidos los tumores de mama.

Estudios clínicos

Tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama en etapa incipiente

En dos estudios aleatorios, a rótulo abierto, multicéntricos se valoró el uso de la epirubicina en dosis de 100 a 120 mg/m² en combinación con ciclofosfamida y fluorouracilo para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama con ganglios axilares positivos y sin evidencia de enfermedad metastásica a distancia (Estadios II o III). En el estudio MA-5 se evaluó la dosis de 120 mg/m² de epirubicina por curso en combinación con ciclofosfamida y fluorouracilo (régimen CEF-120). En este estudio se hizo una distribución aleatoria de mujeres pre y peri-menopáusicas con uno o más ganglios linfáticos positivos a un régimen CEF-120 que contenía epirubicina o a un régimen CEF. El estudio GFEA-05 evaluó el uso de 100 mg/m² de epirubicina por curso en combinación con fluorouracilo y ciclofosfamida (FEC-100). En este estudio se hizo una distribución aleatoria de mujeres pre y peri-menopáusicas al régimen FEC-100 o a un régimen FEC-50 de dosis más baja. En el estudio GFEA-05, se exigió que las candidatas tuvieran ≥ 4 ganglios afectados por tumor o, si sólo 1 a 3 ganglios eran positivos, que tuvieran receptores de estrógenos y progesterona negativos y un tumor de grado histológico 2 o 3. En total 1281 mujeres participaron en estos estudios. Las pacientes con tumores T4 no eran llamadas a participar en ninguno de los estudios.

La Tabla 2 muestra los regímenes de tratamiento que recibieron las pacientes. El objetivo primario de los estudios fue supervivencia libre de recaídas, es decir, el tiempo transcurrido hasta la aparición de una recurrencia local, regional o a distancia, o la muerte relacionada con la enfermedad. Las pacientes que tenían cáncer de mama contralateral, un segundo cáncer primario o que fallecieron por causas diferentes del cáncer de mama fueron censuradas en el momento de la última visita anterior a estos eventos.

Tabla 2. Regímenes de tratamiento empleados en estudios de fase 3 en pacientes con cáncer de mama en etapa incipiente

	Grupos de tratamiento	Agente	Régimen
MA-51 N = 716	CEF-120 (total, 6 ciclos) 2 N = 356 CMF (total, 6 ciclos) N = 360	Ciclofosfamida Epirubicina Fluorouracilo Ciclofosfamida Metotrexato Fluorouracilo	75 mg/m ² PO, d 1-14, q 28 días 60 mg/m ² IV, d 1 & 8, q 28 días 500 mg/m ² IV, d 1 & 8, q 28 días 100 mg/m ² PO, d 1-14, q 28 días 40 mg/m ² IV, d 1 & 8, q 28 días 600 mg/m ² IV, d 1 & 8, q 28 días
GFEA-053 N = 565	FEC-100 (total, 6 ciclos) N = 276 FEC-50 (total, 6 ciclos) N = 289 Tamoxifeno 30 mg al día x 3 años, mujeres posmenopáusicas, cualquier estado de receptor	Fluorouracilo Epirubicina Ciclofosfamida Fluorouracilo Epirubicina Ciclofosfamida	500 mg/m ² IV, d 1, q 21 días 100 mg/m ² IV, d 1, q 21 días 500 mg/m ² IV, d 1, q 21 días 500 mg/m ² IV, d 1, q 21 días 50 mg/m ² IV, d 1, q 21 días 500 mg/m ² IV, d 1, q 21 días

1 En mujeres sometidas a tumorectomía, la irradiación de la mama se iba a administrar después de terminada la quimioterapia del estudio.

2 Las pacientes también recibieron antibióticos profilácticos con trimetoprim-sulfametoxazol o fluoroquinolona durante toda la quimioterapia.

3 Todas las mujeres se someterían a irradiación de la mama después de terminar la quimioterapia.

En el estudio MA-5, la edad mediana de la población del estudio fue de 45 años. Cerca de 60% de las pacientes tenía de 1 a 3 ganglios infiltrados y aproximadamente 40% tenía ≥ 4 ganglios infiltrados con tumor. En el estudio GFEA-05, la edad mediana fue de 51 años y aproximadamente la mitad de las pacientes eran posmenopáusicas. Cerca de 17% de la población del estudio tenía de 1 a 3 ganglios positivos y 80% de las pacientes tenía ≥ 4 ganglios linfáticos afectados. Las características demográficas y tumorales estuvieron bien balanceadas entre las ramas de tratamiento de los estudios.

Los objetivos de eficacia de supervivencia libre de recaídas (SLR) y supervivencia general (SG) se analizaron con los métodos de Kaplan-Meier en la población de pacientes de intención de tratar (IDT) de los estudios. Los resultados de los objetivos marcados se analizaron inicialmente pasados hasta 5 años de

seguimiento y se presentan en el texto que sigue y en la Tabla 3. Los resultados obtenidos después de hasta 10 años de seguimiento se presentan en la Tabla 3. En el estudio MA-5, la terapia combinada que contenía epirubicina (CEF-120) mostró una SLR significativamente más prolongada que la terapia CMF (los estimativos a 5 años fueron de 62% frente a 53%, rango logarítmico estratificado para la SLR global $p = 0,013$). La reducción estimada del riesgo de recaída fue de 24% a 5 años. La SG también fue más larga en las pacientes del régimen CEF-120 que contenía epirubicina que en las del régimen CEF (estimativo a 5 años 77% frente a 70%; rango logarítmico estratificado para la supervivencia global $p = 0,043$; rango logarítmico no estratificado $p = 0,13$). La reducción estimada del riesgo de muerte fue de 29% a 5 años. En el estudio GFEA-05, las pacientes tratadas con el régimen de dosis más alta de epirubicina (FEC-100) tuvieron una SLR a 5 años significativamente más prolongada (estimada en 65% frente a 52%, rango logarítmico para la SLR global $p = 0,007$) al igual que la SG (estimada en 76% frente a 65%, rango logarítmico para la supervivencia global $p = 0,007$) que las pacientes que recibieron el régimen de dosis más baja (FEC-50). La reducción estimada del riesgo de recaída fue de 32% a 5 años. La reducción estimada del riesgo de muerte fue de 31% a 5 años.

Los resultados de seguimiento de hasta 10 años (mediana del seguimiento = 8,8 años y 8,3 años, respectivamente en el Estudio MA-5 y en el Estudio GFEA-05) se presentan en la Tabla 3.

Si bien los estudios no tuvieron poder para hacer los análisis por subgrupos, en el estudio MA-5 se observaron mejoras en favor del régimen CEF-120 frente al CMF, en SLR y SG tanto en las pacientes que tenían 1-3 ganglios positivos como en las que tenían ≥ 4 ganglios positivos para tumor. En el estudio GFEA-05, se observaron mejoras en la SLR y la SG tanto en mujeres pre como posmenopáusicas tratadas con FEC-100 comparadas con las tratadas con FEC-50.

Tabla 3. Resultados de eficacia de los estudios de fase 3 en pacientes con cáncer de mama en etapa incipiente*				
	Estudio MA-5		Estudio GFEA-05	
	CEF-120 N = 356	CMF N = 360	FEC-100 N = 276	FEC-50 N = 289
SLR a 5 años (%)	62	53	65	52
Proporción de riesgo†	0,76		0,68	
IC 95% dos lados	(0,60, 0,96)		(0,52, 0,89)	
Prueba de rangos logarítmicos estratificados **	(p = 0,013)		(p = 0,007)	
SG a 5 años (%)	77	70	76	65
Proporción de riesgo†	0,71		0,69	
IC 95% dos lados	(0,52, 0,98)		(0,51, 0,92)	
Prueba de rangos logarítmicos estratificados **	(p = 0,043) (no estratificado, p = 0,13)		(p = 0,007)	
SLR a 10 años (%)	51	44	49	43
Proporción de riesgo†	0,78		0,78	
IC 95% dos lados	(0,63, 0,95)		(0,62, 0,99)	
Prueba de rangos logarítmicos estratificados **	(p = 0,017) (no estratificado, p = 0,023)		(p = 0,040) (no estratificado, p = 0,09)	
SG a 10 años (%)	61	57	56	50
Proporción de riesgo†	0,82		0,75	
IC 95% dos lados	(0,65, 1,04)		(0,58, 0,96)	
Prueba de rangos logarítmicos	(p = 0,100) (no estratificado, p = 0,18)		(p = 0,023) (no estratificado, p = 0,039)	

estratificados **		
* Basado en estimativos de Kaplan-Meier		
** Las pacientes del MA-5 se estratificaron de acuerdo al estado de los ganglios (1-3, 4-10, y >10 ganglios positivos), el tipo de cirugía inicial (tumorectomía frente a mastectomía), y el estado de los receptores hormonales (ER o PR positivos (≥ 10 fmol), ambos negativos (<10 fmol), o estado desconocido). Las pacientes del GFEA-5 se estratificaron de acuerdo al estado de los ganglios (1-3, 4-10, y >10 ganglios positivos).		
† Proporción de riesgo: CMF:CEF-120 en MA-5, FEC-50:FEC-100 en GFEA-05		

Las curvas de Kaplan-Meier para la SLR y la SG del Estudio MA-5 se muestran en las Figuras 1 y 2 y las del Estudio GFEA-05 en las Figuras 3 y 4.

Figura 1. Supervivencia libre de recaídas en Estudio MA-5

Epirubicina – CTN 068103-999 – 10 años FU
 Supervivencia libre de recaídas – Curvas de Kaplan Meier por tratamiento
 Población de IDT

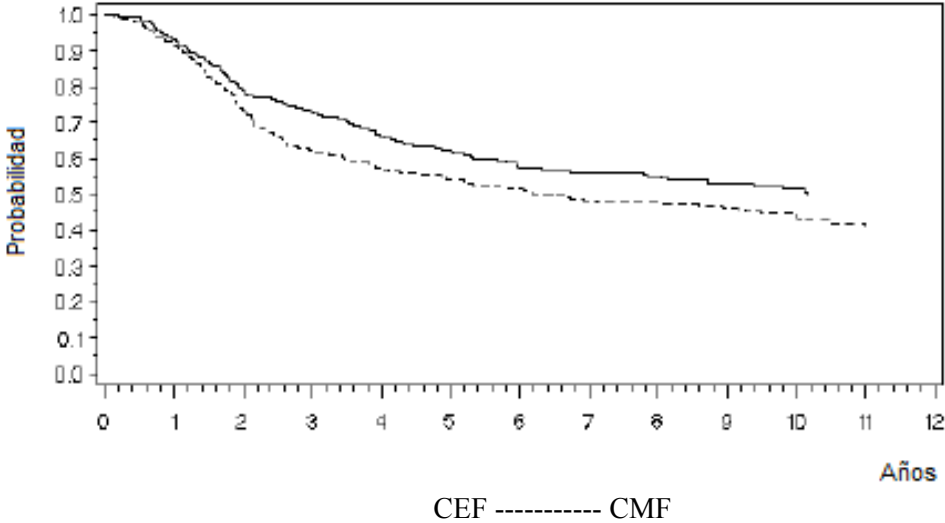


Figura 2. Supervivencia global en el Estudio MA-5

Epirubicina – CTN 068103-999 – 10 años FU
 Supervivencia global – Curvas de Kaplan Meier por tratamiento

Población de IDT

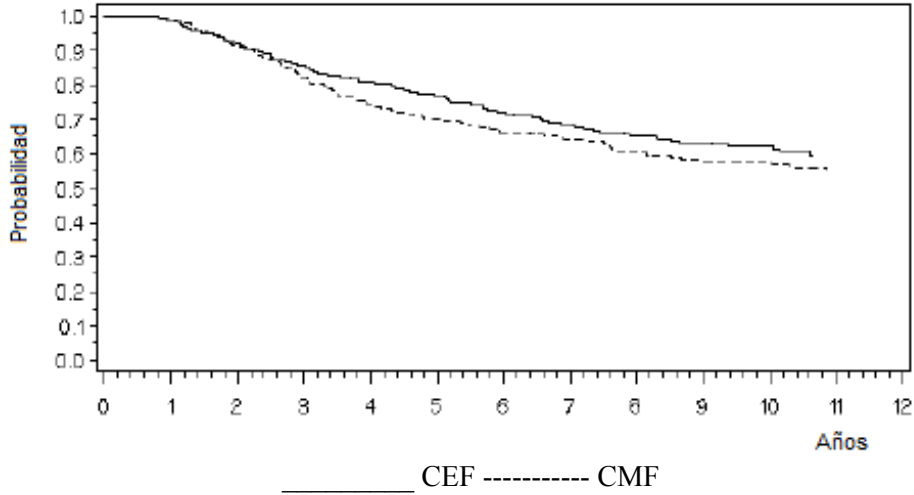


Figura 3. Supervivencia libre de recaídas en Estudio GFEA-05

Epirubicina – GFEA-05 – 10 años FU
Supervivencia libre de recaídas – Curvas de Kaplan Meier por tratamiento
Población de IDT

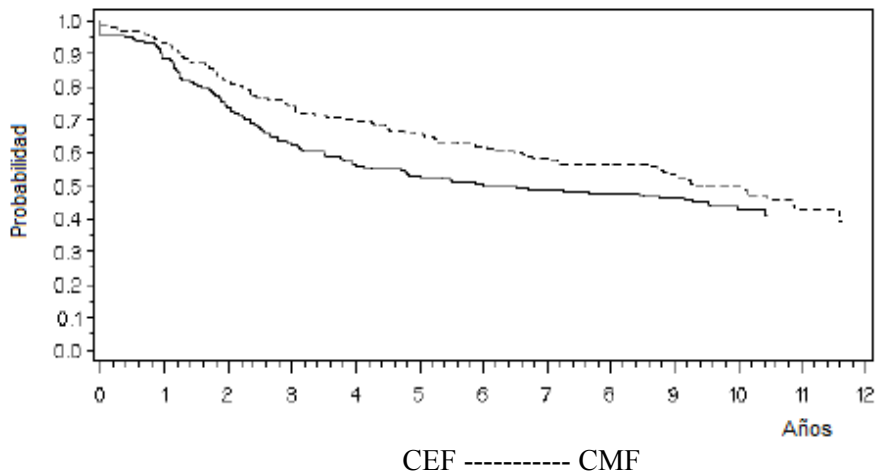
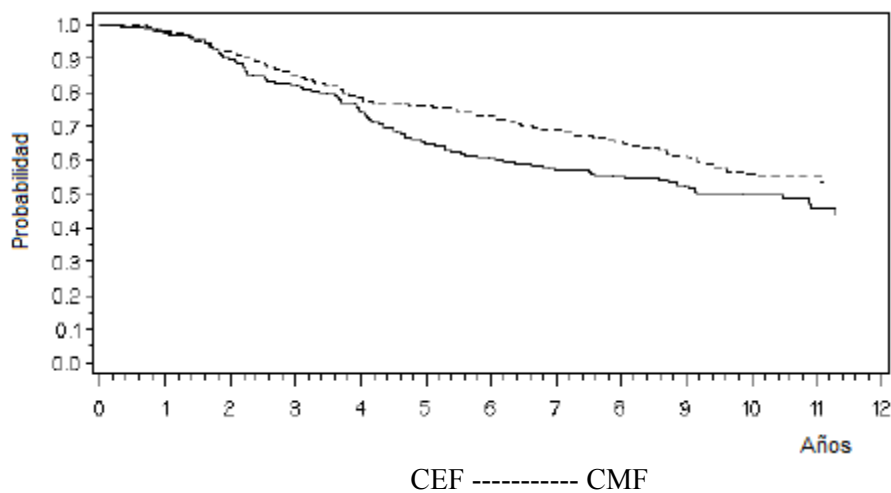


Figura 4. Supervivencia global en el Estudio GFEA-05
Epirubicina – GFEA-05 – 10 años FU
Supervivencia global – Curvas de Kaplan Meier por tratamiento
Población de IDT

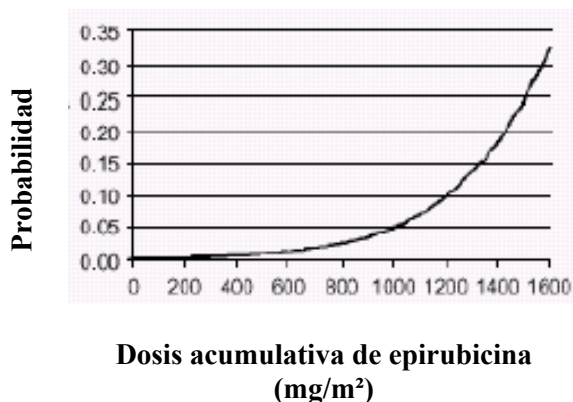


En la Tabla 3 aparecen los análisis estadísticos a los 5 y 10 años.

Función cardiaca

En una encuesta retrospectiva, en la cual se incluyeron 9144 pacientes, casi todos con tumores sólidos en estadios avanzados, la probabilidad de aparición de ICC aumentó al aumentar las dosis acumulativas de epirubicina (Figura 5). El riesgo estimado de aparición de ICC clínicamente evidente en pacientes tratados con epirubicina fue de 0,9% con una dosis acumulativa de 550 mg/m², 1,6% con 700 mg/m², y 3,3% con 900 mg/m². En el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, la máxima dosis acumulativa empleada en estudios clínicos fue de 720 mg/m². El riesgo de que sobrevenga una ICC en ausencia de otros factores de riesgo cardiaco aumentó de forma aguda después de una dosis acumulativa de epirubicina de 900 mg/m².

Figura 5. Riesgo de ICC en 9144 pacientes tratados con epirubicina



En otra encuesta retrospectiva en 469 pacientes tratados con epirubicina con cáncer de mama en etapa incipiente o metastásico, el riesgo informado de ICC fue comparable al observado en el estudio más grande con más de 9000 pacientes.

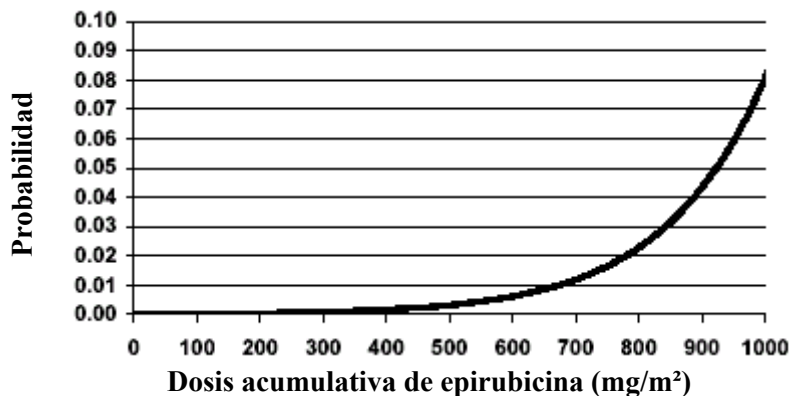
Leucemia secundaria

Un análisis de 7110 pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con epirubicina en estudios clínicos controlados como componente de regímenes de poli-quimioterapia para el cáncer de mama en etapa incipiente, demostró un riesgo acumulativo de leucemia mieloide aguda secundaria o síndrome

mielodisplásico (AML/MDS) de cerca de 0,27% (IC 95% aproximado, 0,14-0,40) a los 3 años, 0,46% (IC 95% aproximado, 0,28-0,65) a los 5 años y 0,55% (IC 95% aproximado, 0,33-0,78) a los 8 años.

El riesgo de que sobrevenga AML/MDS aumenta al aumentar la dosis acumulativa de epirubicina como se muestra en la Figura 6.

Figura 6. Riesgo de AML/MDS en 7110 pacientes tratados con epirubicina



Las tasas de AML/MDS aumentaron con las dosis de epirubicina por ciclo, y dosis acumulativa. Por ejemplo, en el estudio MA-5, en pacientes que recibieron dosis intensivas de epirubicina (120 mg/m²), la incidencia de AML/MDS fue de 1,1 % a los 5 años sin observarse casos adicionales observados durante los segundos 5 años (años 6-10) de seguimiento.

Se encontró que la probabilidad acumulativa de que sobrevenga AML/MDS aumentó especialmente en los pacientes que recibieron más de la máxima dosis acumulativa recomendada de epirubicina (720 mg/m²) o de ciclofosfamida (6.300 mg/m²), como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Probabilidad acumulativa de AML/MDS en relación con la dosis acumulativa de epirubicina y ciclofosfamida

Años desde el inicio del tratamiento	Probabilidad acumulativa de que sobrevenga AML/MDS % (IC 95%)			
	Dosis acumulativa de ciclofosfamida ≤ 6,300 mg/m ²		Dosis acumulativa de ciclofosfamida > 6,300 mg/m ²	
	Dosis acumulativa de epirubicina ≤ 720 mg/m ² N = 4760	Dosis acumulativa de epirubicina >720 mg/m ² N = 111	Dosis acumulativa de epirubicina ≤ 720 mg/m ² N = 890	Dosis acumulativa de epirubicina > 720 mg/m ² N = 261
3	0,12 (0,01-0,22)	0,00 (0,00-0,00)	0,12 (0,00-0,37)	4,37 (1,69-7,05)
5	0,25 (0,08-0,42)	2,38 (0,00-6,99)	0,31 (0,00-0,75)	4,97 (2,06-7,87)
8	0,37 (0,13-0,61)	2,38 (0,00-6,99)	0,31 (0,00-0,75)	4,97 (2,06-7,87)

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

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 infusión o el esquema de administración.

Distribución. Luego de la administración intravenosa, la epirubicina se distribuye rápida y ampliamente en los tejidos. La unión de la epirubicina a las proteínas plasmáticas, sobre todo la albúmina, es de cerca de 77% y no resulta afectada por la concentración del fármaco. La epirubicina también parece concentrarse en los glóbulos rojos; las concentraciones en sangre total son aproximadamente dos veces las del plasma.

Metabolismo. La epirubicina es metabolizada de forma extensa y rápida por el hígado y también por otros órganos y células, incluidos 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 fármaco inmodificado 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; y
- (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 fármaco inmodificado, es poco probable que alcancen concentraciones *in vivo* suficientes para la citotoxicidad. No se ha informado de actividad o toxicidad significativas de los otros metabolitos.

Excreción. 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 1 paciente muestran cerca de 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 35% y 20% de la dosis administrada se recuperaron como epirubicina o sus principales metabolitos en la bilis y la orina, respectivamente, 4 días después del tratamiento.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Deterioro de la función 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 (SGOT) en suero por encima del límite superior normal (mediana: 93 IU/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 IU/L) y 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 de la depuración del plasma de la epirubicina se redujo en comparación con la de los pacientes que tenían función hepática normal en cerca de 30% de los pacientes del Grupo 1 y en 50% de los pacientes del Grupo 2. No se han evaluado pacientes que acusan un deterioro más grave de la función hepática (véanse las secciones **4.2 Posología y método de administración** y **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

Deterioro de la función renal. No se han observado alteraciones significativas de la farmacocinética de la epirubicina o su principal metabolito, el epirubicinol, en pacientes con creatinina sérica < 5 mg/dL. Se informó una reducción de 50% en la depuración del plasma en cuatro pacientes con creatinina sérica ≥ 5 mg/dL (véanse las secciones **4.2 Posología y método de administración** y **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**). No se han estudiado pacientes en diálisis.

5.3 Datos Preclínicos de Seguridad

La epirubicina es mutagénica, clastogénica, y carcinogénica en animales.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

Cloruro de sodio, ácido clorhídrico y agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

No se debe mezclar la epirubicina con otros medicamentos. Ha de evitarse el contacto con cualquier solución de pH alcalino ya que dará lugar a la hidrólisis de la epirubicina. La epirubicina no se debe mezclar con heparina a causa de una incompatibilidad química que puede conducir a la precipitación.

6.3 Vida Útil

36 meses.

6.4 Precauciones Especiales para el Almacenamiento

Solución para inyección lista para usar

Conservar en refrigeración de 2 °C a 8 °C.

El almacenamiento de la solución para inyección en condiciones de refrigeración puede dar lugar a la formación de un producto en forma de gel. Este producto en forma de gel regresará a una solución de ligeramente viscosa a móvil después de dos, hasta máximo cuatro horas de equilibrio a temperatura ambiente controlada (15 – 25°C).

Todos los medicamentos deben ser conservados fuera del alcance de los niños.

6.5 Naturaleza y Contenido del Recipiente

Envase interno: Vial de polipropileno cerrado con silicona, tapón de goma de halobutilo (teflón o fluro TEC plus-faced) y sellado con una llanura de aluminio liso (o con tapa) opaca, coloreada, plástica, flip-off superior sin impresión.

Envase externo: Caja de cartón.

Presentación: Caja x 1 vial x 25 mL (50mg/25mL) + inserto.
Caja x 1 vial x 5 mL (10mg/5mL) + inserto.

6.6 Precauciones Especiales para la Disposición Final y Otros Manejos *Medidas de protección.*

Se dan las siguientes recomendaciones de protección dada la naturaleza tóxica de esta sustancia:

- El personal debe tener entrenamiento en las técnicas adecuadas de reconstitución y manejo;
- Las mujeres embarazadas deben ser excluidas del trabajo con este fármaco;
- El personal que maneje epirubicina debe usar ropa protectora: gafas, batas, guantes desechables y tapabocas;

- Debe definirse un área designada para la reconstitución (preferiblemente bajo un sistema de flujo laminar); la superficie de trabajo debe estar protegida con papel desechable, absorbente, con cobertura de plástico;
- Todos los elementos utilizados para la reconstitución, administración o limpieza, incluidos guantes, se deben colocar en bolsas de eliminación de residuos de alto riesgo para su incineración a alta temperatura;
- Los derrames o escapes se deben tratar con hipoclorito de sodio diluido (1% de cloro disponible), de preferencia con remojo, y luego agua;
- Todos los materiales de limpieza se deben desechar como se indicó antes;
- En caso de contacto con la piel debe lavarse bien el área afectada con agua, jabón o una solución de bicarbonato de sodio. Sin embargo, no se debe lesionar la piel usando un cepillo de lavado.
- En caso de contacto con los ojos, se debe mantener retraído el párpado y lavar con copiosas cantidades de agua durante cuando menos 15 minutos. Luego hay que buscar la evaluación de un médico.
- Siempre hay que lavarse las manos después de quitarse los guantes.

Fabricado por: Pfizer (Perth) PTY, Ltd. Bentley, Australia

Importado y distribuido por: Pfizer Cía. Ltda. Quito – Ecuador

Basado en CDS v 9.0 del 21 de noviembre de 2018

Nombre genérico: Epirubicina

Versión número: 9.0

Fecha: 21 de noviembre de 2018

Reemplaza: 16 de junio de 2016