

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Farmorubicin® RD
Clorhidrato de epirubicina
Solución para Inyección
10 mg y 50 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Farmorubicin® RD

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Clorhidrato de epirubicina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución		
Cada frasco ampula con liofilizado contiene:		
Clorhidrato de epirubicina	10 mg	50 mg
Excipiente cbp		

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El clorhidrato de epirubicina está indicado para el tratamiento de:

- cáncer de vejiga de células transicionales
- cáncer de mama temprano
- cáncer de mama metastásico/avanzado
- cáncer gastro-esofágico
- cáncer de cabeza y cuello
- cáncer hepatocelular primario
- leucemia aguda
- cáncer de pulmón de células no pequeñas
- cáncer de pulmón de células pequeñas
- linfoma no-Hodgkin
- linfoma de Hodgkin
- mieloma múltiple
- cáncer de ovario
- cáncer pancreático
- cáncer de próstata hormono-refractario
- cáncer de recto
- sarcoma de tejidos blandos y óseos.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de clorhidrato de epirubicina es lineal sobre el intervalo de dosis de 60 a 150 mg/m² y la depuración plasmática 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, el 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-doxorrubicina y la aglucona 7-desoxi-doxorrubicinol. 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 no modificado, 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 recuperó 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 clorhidrato de epirubicina a 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 clorhidrato 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 clorhidrato de epirubicina en dosis de 12,5 a 120 mg/m². La mediana de la depuración del plasma de clorhidrato de 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 con un deterioro más grave de la función hepática (ver secciones Dosis y vía de administración y Precauciones generales).

Deterioro de la función renal. No se han observado alteraciones significativas de la farmacocinética de clorhidrato de epirubicina o su principal metabolito, el epirubicinol, en pacientes con creatinina sérica < 5 mg/dL. Se reportó una reducción de 50% en la depuración del plasma en cuatro pacientes con creatinina sérica ≥ 5 mg/dL (ver secciones Dosis y vía de administración y Precauciones Generales). No se han estudiado pacientes en diálisis.

Propiedades farmacodinámicas:

La epirubicina es un agente citotóxico de la familia de las antraciclinas. Aunque se sabe que las antraciclinas pueden alterar diversas funciones bioquímicas y biológicas de las células eucariotas, aún no se han terminado de dilucidar los mecanismos exactos de las propiedades citotóxicas 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 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 atímicos, incluidos los tumores de mama.

Estudios clínicos

Tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana.

En dos estudios aleatorios, a rótulo abierto, multicéntricos se valoró el uso de clorhidrato de 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 clorhidrato 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 perimenopáusicas con uno o más ganglios linfáticos positivos a un régimen CEF-120 que contenía clorhidrato de epirubicina o a un régimen CEF. El estudio GFEA-05 evaluó el uso de 100 mg/m² de clorhidrato de epirubicina por curso en combinación con fluorouracilo y ciclofosfamida (FEC-100). En este estudio se hizo una distribución aleatoria de mujeres pre y perimenopáusicas 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 no borrar no tuvieran receptores de estrógenos y progesterona 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 1 muestra los regímenes de tratamiento que recibieron las pacientes. El objetivo primario de los estudios fue supervivencia libre de recaída, 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 descartadas en el momento de la última visita anterior a estos eventos.

Tabla 1. Regímenes de tratamiento empleados en estudios de fase 3 en pacientes con cáncer de mama en etapa incipiente

	Grupos de tratamiento	Agente	Régimen
MA-5 ¹ N = 716	CEF-120 (total, 6 ciclos) ² N = 356 CMF (total, 6 ciclos) N = 360	Ciclofosfamida Clorhidrato de 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-05 ³ 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	Fluorouracilo Clorhidrato de epirubicina Ciclofosfamida Fluorouracilo Clorhidrato de 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

	posmenopáusicas, cualquier estado de receptor		
--	---	--	--

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 los brazos de tratamiento de los estudios.

Los objetivos de eficacia de supervivencia libre de recaída (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 2. Los resultados obtenidos después de hasta 10 años de seguimiento se presentan en la Tabla 2. En el estudio MA-5, la terapia combinada que contenía clorhidrato de 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 clorhidrato de epirubicina que en las del régimen CEF (estimado 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 clorhidrato 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 2.

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 2. 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 estratificados**	(p = 0,100) (no estratificado, p = 0,18)		(p = 0,023) (no estratificado, p = 0,039)	
* 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

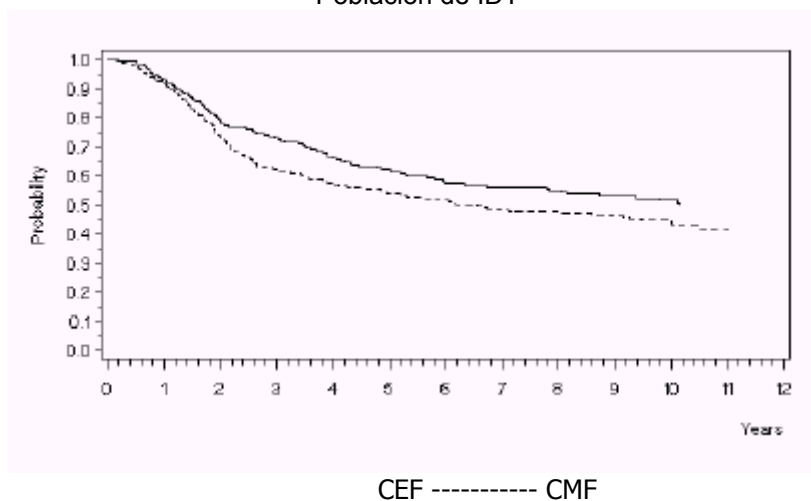


Figura 2. Supervivencia global en el Estudio MA-5

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

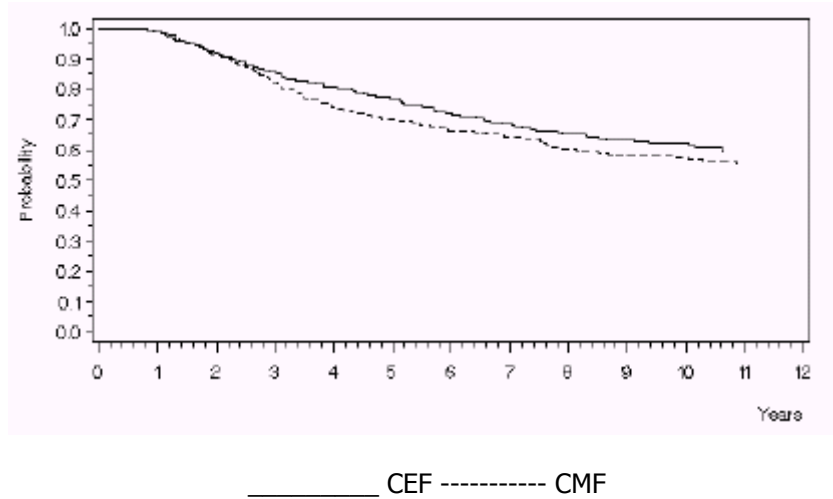


Figura 3. Supervivencia libre de recaídas en Estudio GFEA-05

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

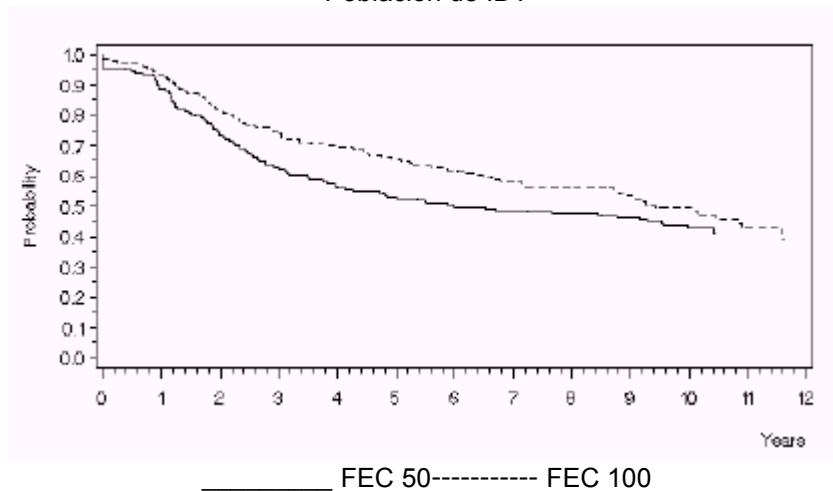
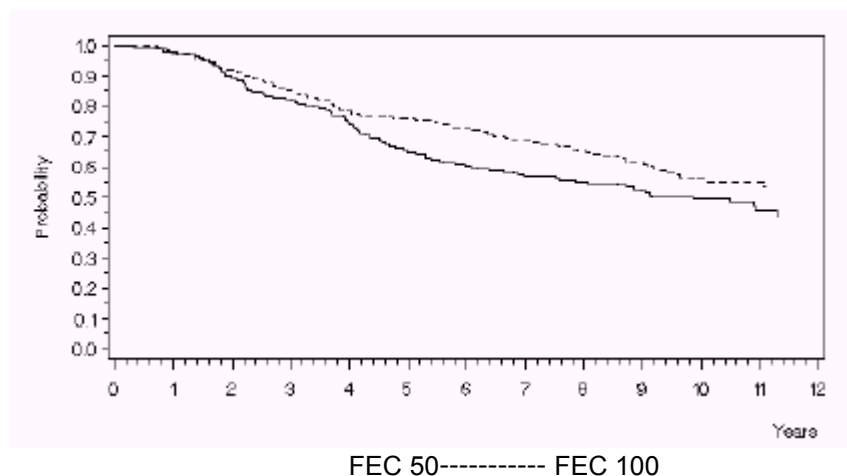


Figura 4. Supervivencia global en el Estudio GFEA-05
Epirubicina – GFEA-05 – 10 años FU
Supervivencia global – Curvas de Kaplan Meier por tratamiento
Población de IDT

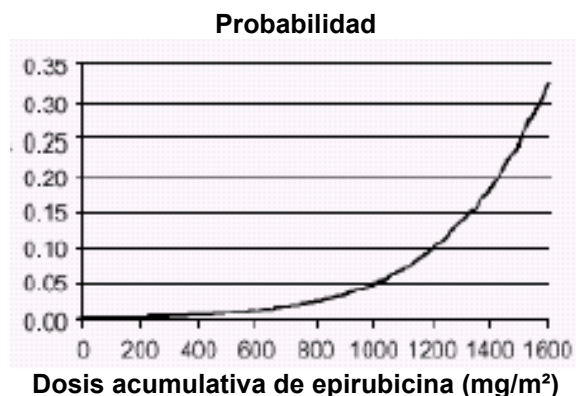


En la Tabla 2 aparecen los análisis estadísticos a los 5 y 10 años.

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 insuficiencia cardiaca (IC) aumentó al aumentar las dosis acumulativas de clorhidrato de epirubicina (Figura 5). El riesgo estimado de aparición de IC clínicamente evidente en pacientes tratados con clorhidrato de 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 IC en ausencia de otros factores de riesgo cardiaco aumentó de forma importante después de una dosis acumulativa de clorhidrato de epirubicina de 900 mg/m².

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



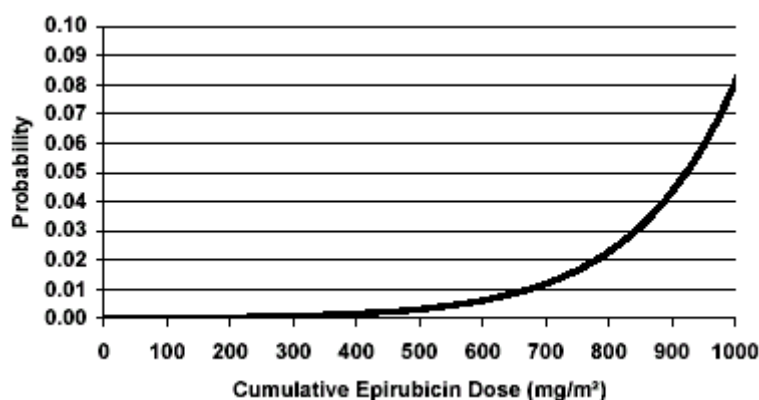
En otra encuesta retrospectiva en 469 pacientes tratados con clorhidrato de epirubicina con cáncer de mama en etapa incipiente o metastásico, el riesgo informado de IC fue comparable al observado en el estudio más grande con más de 9000 pacientes.

Leucemia secundaria

Un análisis de 7110 pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con clorhidrato de 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 se desarrolle AML/MDS crece al aumentar la dosis acumulativa de clorhidrato de epirubicina como se muestra en la Figura 6.

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



Las tasas de AML/MDS aumentaron con las dosis de clorhidrato de epirubicina por ciclo, y dosis acumulativa. Por ejemplo, en el estudio MA-5, en pacientes que recibieron dosis intensivas de clorhidrato 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 clorhidrato de epirubicina (720 mg/m²) o de ciclofosfamida (6.300 mg/m²), como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Probabilidad acumulativa de AML/MDS en relación con la dosis acumulativa de Clorhidrato 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 clorhidrato de epirubicina ≤ 720 mg/m ² N = 4760	Dosis acumulativa de clorhidrato de epirubicina >720 mg/m ² N = 111	Dosis acumulativa de clorhidrato de epirubicina ≤ 720 mg/m ² N = 890	Dosis acumulativa de clorhidrato 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)

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la epirubicina o a cualquier otro componente del producto, a otras antraciclinas o antracenedionas.

Uso intravenoso:

- mielosupresión persistente
- deterioro hepático severo
- miocardiopatía
- infarto al miocardio reciente
- arritmias severas
- tratamientos previos con dosis acumulativa máxima de clorhidrato de epirubicina y/o otras antraciclinas y antracenedionas (ver sección Precauciones Generales)

Uso intravesical:

- infecciones de vías urinarias
- inflamación de la vejiga
- Hematuria

7. PRECAUCIONES GENERALES

General

La epirubicina debe administrarse solo bajo supervisión de médicos calificados experimentados en el uso de terapia citotóxica.

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

Aunque el tratamiento con dosis altas de clorhidrato de epirubicina (por ejemplo, ≥ 90 mg/m² cada 3 a 4 semanas) provoca eventos adversos generalmente similares a los observados con dosis estándar (< 90 mg/m² cada 3 a 4 semanas), la gravedad de la neutropenia y la estomatitis/mucositis puede aumentar. El tratamiento con dosis altas de clorhidrato de epirubicina requiere atención especial por posibles complicaciones clínicas debidas a una mielosupresión severa.

Función cardíaca

La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas que puede manifestarse mediante eventos tempranos o tardíos.

Eventos Tempranos (es decir, Agudos). La cardiotoxicidad temprana de la epirubicina consiste principalmente de taquicardia sinusal y/o anomalías en el electrocardiograma (ECG) tales como cambios no específicos del segmento ST-T. También se han reportado taquiarritmias, incluso extrasístoles ventriculares prematuras, taquicardia ventricular y bradicardia, así como bloqueo aurículo-ventricular y bloqueo de rama. Estos efectos normalmente no predicen el desarrollo subsecuente de cardiotoxicidad retardada, rara vez son de importancia clínica, y generalmente no son una consideración para el abandono del tratamiento con epirubicina.

Eventos Tardíos (es decir, Posteriores). La cardiotoxicidad puede desarrollarse tardíamente durante el tratamiento o presentarse después de 2 a 3 meses de terminado el tratamiento, pero también se han reportado eventos posteriores (varios meses a años después de terminar el tratamiento). La cardiomiopatía tardía se manifiesta mediante una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) tales como disnea, edema pulmonar, cardiomegalía y hepatomegalía, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. La ICC que pone en riesgo la vida es la forma más severa de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa el límite de la toxicidad de la dosis acumulada del medicamento.

El riesgo para desarrollar ICC aumenta rápidamente con el aumento de las dosis acumuladas totales de clorhidrato de epirubicina, 900 mg/m²; esta dosis acumulada sólo debe excederse con precaución extrema (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinámica).

La función cardíaca debe evaluarse antes de que los pacientes se sometan a tratamiento con epirubicina y deben supervisarse durante el transcurso de la terapia para minimizar el riesgo de daño cardíaco severo. El riesgo puede disminuirse a través de una supervisión regular de la LVEF durante el transcurso del tratamiento con suspensión rápida de la epirubicina al primer signo de deterioro de la función. El método cuantitativo adecuado para la evaluación repetida de la función cardíaca (evaluación de la LVEF) incluye la angiografía con radionúclidos (MUGA, por sus siglas en inglés) o ecocardiografía (ECO). Se recomienda una evaluación cardíaca basal con un ECG y ya sea una exploración MUGA o ECO, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para cardiotoxicidad aumentada. Deben realizarse determinaciones repetidas de la LVEF por MUGA o ECO, sobre todo con la dosis acumulada más alta de antraciclinas. La técnica usada para la evaluación debe ser consistente durante el transcurso del seguimiento.

Dado el riesgo de cardiomiopatía, sólo se debe exceder una dosis acumulada de 900 mg/m² de clorhidrato de epirubicina con precaución extrema.

Los factores de riesgo de toxicidad cardíaca incluyen la enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o simultánea del área mediastinal/pericárdica, terapia previa con otras antraciclinas o antracenedionas, y uso concomitante de otros medicamentos con la capacidad de suprimir la contractilidad cardíaca o drogas cardiotoxícas, (por ejemplo, trastuzumab). Las antraciclinas incluyendo epirubicina no deben ser administradas en combinación con otros agentes cardiotoxícos a menos que la función cardíaca del paciente sea cuidadosamente monitoreada (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). Los pacientes con antraciclinas después de tener el tratamiento con otros agentes cardiotoxícos, especialmente aquellos con vidas medias prolongadas como el trastuzumab, pueden también estar en alto riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media reportada de trastuzumab es aproximadamente 28 a 38 días y puede persistir en la circulación por hasta 27 semanas. Por lo tanto, los médicos deben evitar terapia basada en antraciclina por hasta 27 semanas 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 supervisión de la función cardíaca debe ser sobre todo estricta en pacientes que reciben dosis acumulada alta y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, la cardiotoxicidad con Epirubicina puede ocurrir a dosis acumulativas más bajas ya sea que estén presentes o no los factores de riesgo cardíacos.

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

Toxicidad hematológica

Como con otros agentes citotóxicos, la epirubicina puede producir mielosupresión. Los perfiles hematológicos deben evaluarse antes y durante cada ciclo de terapia con epirubicina, incluso con cuenta diferencial de leucocitos. La leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversible dependiente de la dosis, es la manifestación predominante de la toxicidad hematológica de la epirubicina y es la limitante de dosis por toxicidad aguda. La leucopenia y la neutropenia son generalmente más severas con ciclos de dosis alta, alcanzando su nadir en la mayoría de los casos entre los días 10 y 14 después de la administración del medicamento; esto normalmente es transitorio y las cuentas de leucocitos/neutrófilos regresan a los valores normales en la mayoría de los casos para el día 21. También puede ocurrir la trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión severa incluyen fiebre, infección, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tisular, o muerte.

Leucemia secundaria

Se ha reportado leucemia secundaria, con o sin una fase pre-leucémica en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo epirubicina. La leucemia secundaria es más común cuando se administran agentes neoplásicos en combinación que dañan al ADN, cuando los pacientes han sido pre-tratados con medicamentos citotóxicos, o cuando se han escalado las dosis de antraciclinas. Estas leucemias pueden tener un periodo de latencia de 1 a 3 años (ver sección Farmacocinética y Farmacodinámica).

Gastrointestinal

La epirubicina provoca emésis. La mucositis/estomatitis aparece generalmente poco después de la administración del medicamento y, si es severa, puede progresar en unos cuantos días a ulceraciones de la mucosa. La mayoría de los pacientes se recuperan de este evento adverso en la tercera semana de terapia.

Función hepática

La principal vía de eliminación de la epirubicina es el sistema hepatobiliar. Los niveles de bilirrubina total en suero y de AST deben evaluarse antes y durante el tratamiento con epirubicina. Los pacientes con bilirrubina o AST elevada pueden experimentar una depuración más lenta del medicamento con un aumento en la toxicidad global. Se recomiendan las dosis más bajas en estos pacientes (ver sección Dosis y Vía de administración, Farmacocinética y Farmacodinámica). Los pacientes con deterioro hepático severo no deben recibir epirubicina (ver sección Contraindicaciones).

Función renal

La creatinina en suero debe evaluarse antes y durante la terapia. El ajuste de la dosis es necesario en pacientes con creatinina en suero > 5 mg/dL (ver sección Dosis y vía de administración).

Efectos en el sitio de inyección

Fleboesclerosis puede resultar de una inyección en un vaso pequeño o de inyecciones repetidas dentro de la misma vena. Siguiendo el procedimiento de administración recomendado puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el sitio de inyección (ver sección Dosis y vía de administración).

Extravasación

La extravasación de la epirubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones severas en el tejido (vesículas, celulitis severa) y necrosis. Si ocurren signos o síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de epirubicina, la infusión del medicamento debe detenerse inmediatamente.

Otras

Como con otros agentes citotóxicos, con el uso de epirubicina se han reportado coincidentemente tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluso embolismo pulmonar (en algunos casos fatal), han sido reportados coincidentemente con el uso de epirubicina.

Síndrome de Lisis Tumoral

La epirubicina puede inducir hiperuricemia debido a catabolismo extenso de las purinas que acompaña a una rápida lisis de las células neoplásicas inducida por el medicamento (síndrome de lisis tumoral). Los niveles de ácido úrico en sangre, potasio, fosfato de calcio, y creatinina deben evaluarse después del tratamiento inicial. La hidratación, alcalinización de la orina y profilaxis con alopurinol para evitar la hiperuricemia puede minimizar las complicaciones potenciales del síndrome de lisis tumoral.

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 adicionales y precauciones para otras vías de administración

Vía intravesical – La administración de la epirubicina puede producir síntomas de cistitis química (tales como disuria, poliuria, nicturia, hematuria, malestar en la vejiga, necrosis de la pared de la vejiga) y constricción de la vejiga. Se requiere atención especial para problemas de cateterización (por ejemplo, obstrucción uretral debido a tumores intravesicales masivos).

Vía intra-arterial – La administración intra-arterial de epirubicina (embolización arterial trans-catéter para las terapias localizadas o regionales del carcinoma hepatocelular primario o metástasis al hígado) puede producir (además de la toxicidad sistémica cualitativamente similar a la observada después de la administración intravenosa de epirubicina) eventos localizados o regionales que incluyen úlceras gastroduodenales (probablemente debidas al reflujo de medicamentos a la arteria gástrica) y estrechamiento de los conductos biliares debido a colangitis esclerosante inducida por el medicamento. Esta vía de administración puede conducir a una necrosis extensa del tejido perfundido.

Instrucciones para el uso y manejo y desecho.

Preparación del polvo liofilizado para administración intravenosa.

Disuelva en solución salina / agua para inyección. El contenido del vial está a presión negativa. A fin de reducir al mínimo la formación de aerosol durante la reconstitución, es preciso tener especial cuidado al insertar la aguja. Hay que evitar la inhalación del aerosol que se pueda producir durante la reconstitución.

El clorhidrato de epirubicina debe ser empleado dentro de las 24 horas siguientes a la penetración del tapón de caucho. Se desechará la solución no utilizada.

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;
- Se debe definir un área designada para la reconstitución (de preferencia bajo un sistema de flujo laminar); la superficie de trabajo se debe proteger con papel desechable, absorbente, con forro de plástico;
- Todos los artículos utilizados para la reconstitución, administración o limpieza, incluidos los guantes, deben disponerse en bolsas de basura de alto riesgo, para 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.
- No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de la epirubicina sobre la habilidad para manejar o utilizar maquinarias.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

(Ver sección Precauciones en relación con efectos de la Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Fertilidad)

Embarazo

A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento y deben usar métodos anticonceptivos efectivos.

Los datos experimentales en animales sugieren que epirubicina puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si epirubicina se usa durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras toma este medicamento, la paciente debe ser advertida del peligro potencial para el feto.

No se use en el embarazo y la lactancia.

Lactancia

No se sabe si epirubicina se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos, incluso otras antraciclinas, se excretan en la leche humana y al potencial de eventos adversos serios por epirubicina en bebés bajo lactancia, las madres deben dejar de amamantar antes de tomar este medicamento.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Se ha conducido un gran número de estudios clínicos con epirubicina, administrada a dosis convencionales y altas en diferentes indicaciones. Los eventos adversos serios relacionados con el medicamento que ocurrieron durante los estudios clínicos se mencionan a continuación. También se incluyen los datos de vigilancia posterior a la comercialización.

Tabla 4: Tabla de Eventos Adversos

Clasificación de Órganos y Sistemas	Eventos Adversos
Infecciones e infestaciones	Sepsis*
	Pneumonía*
	Conjuntivitis
	Infección
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)	Leucemia mieloide aguda
	Leucemia linfocítica aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril
	Leucopenia
	Neutropenia
	Trombocitopenia
	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Deshidratación*
	Hiperuricemia*
	Disminución del apetito
Trastornos oculares	Queratitis
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca congestiva
	Taquicardia ventricular
	Bloqueo auriculoventricular
	Bloqueo de rama
	Bradycardia
Trastornos vasculares	Shock*
	Hemorragia*
	Embolia arterial*
	Embolia
	Tromboflebitis*
	Flebitis*
	Sofocos

Tabla 4: Tabla de Eventos Adversos

Clasificación de Órganos y Sistemas	Eventos Adversos
	Rubefacción*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolismo pulmonar*
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal*
	Úlcera gastrointestinal*
	Diarrea
	Inflamación de las mucosas
	Estomatitis
	Vómitos
	Erosión gastrointestinal*
	Dolor gastrointestinal*
	Malestar gastrointestinal
	Náusea
	Pigmentación bucal*
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia
	Toxicidad cutánea
	Reacción de fotosensibilidad*
	Exantema/Prurito
	Trastorno de la piel
	Eritema*
	Hiperpigmentación de la piel*
	Pigmentación de las uñas*
	Urticaria*
Trastornos renales y urinarios	Cromaturia* [†]
Trastornos del aparato reproductor y mamaros	Amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia
	Resfriados*
	Pirexia*
	Malestar
Investigaciones	Disminución de la fracción de eyección
	Transaminasas anormales
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Cistitis química* [§]
	Fenómenos recurrentes* ^Δ

* RAM identificadas post-comercialización.

[†] Coloración roja de la orina durante 1 a 2 días después de la administración.

[§] Después de la administración intravesical.

^Δ Hipersensibilidad a la piel irradiada (reacción recurrente a la radiación)

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

La epirubicina se usa principalmente en combinación con otros agentes citotóxicos. Puede ocurrir toxicidad aditiva sobre todo con relación a los efectos en la médula ósea/hematológicos y gastrointestinales (ver sección Precauciones Generales). El uso de epirubicina en combinación para quimioterapia con otros medicamentos potencialmente cardiotoxicos, así como el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (por ejemplo, bloqueadores de los canales de calcio), requiere supervisión de la función cardiaca durante el transcurso del tratamiento.

La epirubicina es metabolizada extensamente por el hígado. Los cambios en la función hepática inducidos por las terapias concomitantes pueden afectar metabolismo, farmacocinética, eficacia terapéutica y/o toxicidad de la epirubicina (ver sección Precauciones Generales).

La cimetidina aumentó el ABC de la epirubicina en un 50% y debe suspenderse su uso durante el tratamiento con epirubicina.

Cuando se administró antes de la epirubicina, paclitaxel puede provocar concentraciones elevadas de epirubicina y sus metabolitos sin cambios en el plasma, siendo los últimos, ni tóxicos ni activos. La administración concomitante de paclitaxel o docetaxel no afectó la farmacocinética de epirubicina cuando se administró antes del taxano.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Durante el tratamiento con epirubicina se pueden observar alteraciones respecto a los valores normales de diversos exámenes de laboratorio, por ejemplo disminución importante de leucocitos, neutrófilos y plaquetas por su acción mielosupresora, alteración en el ECG por su cardiotoxicidad e hiperuricemia 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.

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

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.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Epirubicina es mutagénica, clastogénica y carcinogénica en animales.

Daño de la fertilidad

Epirubicina podría inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos. Los hombres que se someten a tratamiento con epirubicina deben usar métodos anticonceptivos efectivos.

Epirubicina puede provocar amenorrea o menopausia prematura en mujeres premenopáusicas.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El clorhidrato de epirubicina normalmente se administra mediante inyección intravenosa. Se encontró que la administración intravesical es benéfica en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga, así como en la profilaxis de la recurrencia de tumores después de la resección trans-uretral. La vía de administración intra-arterial también se ha usado para producir una actividad local intensa con una toxicidad general reducida (ver sección Precauciones Generales).

Epirubicina no debe ser mezclada con otros medicamentos para su administración, debe evitarse el contacto con soluciones que tengan un pH alcalino porque podría resultar en hidrólisis de la epirubicina. También debe evitarse la mezcla con heparina debido a que su incompatibilidad química puede causar precipitación.

Administración intravenosa (IV)

La dosis total de clorhidrato de epirubicina por ciclo puede diferir de acuerdo con su uso dentro de un

régimen de tratamiento específico (por ejemplo, administrada como un agente único o en combinación con otros medicamentos citotóxicos) y de acuerdo con la indicación.

El clorhidrato de epirubicina debe administrarse a través de un catéter para infusión intravenosa de libre flujo (con solución de cloruro de sodio al 0.9% o de glucosa al 5%). Para minimizar el riesgo de trombosis o extravasación perivenosa, los tiempos normales de infusión van de 3 a 20 minutos dependiendo de la dosificación y el volumen de la solución de infusión. No se recomienda una inyección en bolo directo debido al riesgo de extravasación que puede ocurrir aun en presencia de un retorno sanguíneo adecuado con aspiración de la aguja (ver sección Precauciones Generales).

Regímenes con dosis inicial estándar. Como agente único, la dosis inicial estándar recomendada de clorhidrato de epirubicina por ciclo en adultos es de 60-120 mg/m² de superficie de área corporal. La dosis inicial recomendada de clorhidrato de epirubicina cuando se usa como un componente de la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama con ganglio axilar positivo es de 100 a 120 mg/m². La dosis inicial total por ciclo puede administrarse como una dosis única o dividida entre 2-3 días sucesivos. Bajo condiciones de recuperación normal de la toxicidad inducida por el medicamento (sobre todo depresión de la médula ósea y estomatitis), cada ciclo de tratamiento debe repetirse cada 3 a 4 semanas. Si el clorhidrato de epirubicina se usa en combinación con otros medicamentos citotóxicos con toxicidades que puedan traslaparse potencialmente, por consiguiente debe reducirse la dosis recomendada por ciclo.

Regímenes con dosis inicial alta. La dosis inicial alta de clorhidrato de epirubicina puede usarse en el tratamiento del cáncer de mama y de pulmón. Como agente único, la dosis inicial alta recomendada de clorhidrato de epirubicina por ciclo en adultos (hasta 135 mg/m²) debe administrarse 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 inicial alta recomendada (hasta 120 mg/m²) debe administrarse en el día 1, cada 3 a 4 semanas.

Modificaciones de la dosis

Disfunción renal. Aunque no se puede hacer una recomendación específica de la dosis con base en los datos disponibles de pacientes con deterioro renal, se deben considerar dosis iniciales más bajas en estos pacientes con insuficiencia renal severa (cuando la creatinina en suero es > 5 mg/dL).

Disfunción hepática. Se recomiendan las reducciones de dosis en pacientes con los siguientes valores de química sanguínea:

- Bilirrubina 1.2 a 3 mg/dL o AST de 2 a 4 veces el límite superior normal: ½ de la dosis inicial recomendada
- Bilirrubina > 3 mg/dL o AST > 4 veces el límite superior normal: ½ de la dosis inicial recomendada

Otras poblaciones especiales. Puede ser necesario considerar dosis iniciales más bajas o intervalos más largos entre ciclos para pacientes con pre-tratamientos muy agresivos o severos o pacientes con infiltración neoplásica de la médula ósea (ver sección Precauciones Generales). Las dosis y regímenes iniciales estándar se usan en pacientes ancianos.

Administración intravesical

El clorhidrato de epirubicina debe instilarse usando un catéter y retenerse intravesicalmente por 1 hora. Durante la instilación, el paciente debe rotarse para asegurar que la mucosa vesical tenga un contacto más extenso con la solución. Para evitar una dilución indebida con la orina, el paciente debe recibir instrucciones de no beber ningún líquido en las 12 horas previas a la instilación. El paciente debe recibir instrucciones de vaciar la vejiga al final de la instilación. La inyección intravesical no es adecuada para el tratamiento de tumores invasivos que han penetrado la capa muscular de la pared vesical.

Tumores superficiales de la vejiga.

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

Ciclos de 4-8 semanas seguido por una instilación mensual: Se recomiendan ocho instilaciones semanales de 50 mg (en 25-50 mL de solución salina) iniciando 2 a 7 días después de la RTU. En el caso de toxicidad local (cistitis química), la dosis debe reducirse a 30 mg. Los pacientes pueden recibir 4 administraciones semanalmente de 50 mg seguidas por 11 instilaciones mensuales a la misma dosis.

Administración intra-arterial

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

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis aguda con epirubicina resultará en mielosupresión severa (principalmente leucopenia y trombocitopenia), efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis) y complicaciones cardíacas agudas y severas.

15. PRESENTACIONES

Caja con un frasco ampola con 10 mg e instructivo anexo.
Caja con un frasco ampola con 50 mg e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C.
Hecha la mezcla, adminístrese de inmediato y deséchese el sobrante.
La solución no debe ser expuesta a la luz solar u otra fuente de luz. Deseche la solución sobrante con todo y el frasco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se use en el embarazo y lactancia.
Medicamento de alto riesgo.
Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C. P. 50140
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 257M89 SSA IV

® Marca Registrada

Clave de IPP: 163300415D0198

Fecha de aprobación: Octubre 10 de 2016

Para control Interno de Pfizer	
Revisa:	Irma Daza
Fecha de revisión:	22/AGO/16
Médico que revisó y aprobó:	Dr. Guillermo Luis Carpio Pertierra
Fecha de Aprobación:	11/AGO/16
Referencia:	CDSv7.0+8.0 (15JUN16)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en el rubro 9. Reacciones secundarias y adversas. El término “epirubicina” ha sido cambiado a “clorhidrato de epirubicina”.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Farmorubicin[®] RD
Clorhidrato de epirubicina
Solución para Inyección
10 mg y 50 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Farmorubicin[®] RD

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Clorhidrato de epirubicina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución		
Cada frasco ampula con liofilizado contiene:		
<i>Clorhidrato de epirubicina</i>	10 mg	50 mg
Excipiente cbp		

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El clorhidrato de epirubicina está indicado para el tratamiento de:

- cáncer de vejiga de células transicionales
- cáncer de mama temprano
- cáncer de mama metastásico/avanzado
- cáncer gastro-esofágico
- cáncer de cabeza y cuello
- cáncer hepatocelular primario
- leucemia aguda
- cáncer de pulmón de células no pequeñas
- cáncer de pulmón de células pequeñas
- linfoma no-Hodgkin
- linfoma de Hodgkin
- mieloma múltiple
- cáncer de ovario
- cáncer pancreático
- cáncer de próstata hormono-refractario
- cáncer de recto
- sarcoma de tejidos blandos y óseos.

5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la epirubicina o a cualquier otro componente del producto, a otras antraciclinas o antracenedionas.

Uso intravenoso:

- mielosupresión persistente
- deterioro hepático severo
- miocardiopatía
- infarto al miocardio reciente

- arritmias severas
- tratamientos previos con dosis acumulativa máxima de clorhidrato de epirubicina y/o otras antraciclinas y antracenedionas (ver sección Precauciones Generales)

Uso intravesical:

- infecciones de vías urinarias
- inflamación de la vejiga
- Hematuria

6. PRECAUCIONES GENERALES

General

La epirubicina debe administrarse solo bajo supervisión de médicos calificados experimentados en el uso de terapia citotóxica.

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

Aunque el tratamiento con dosis altas de clorhidrato de epirubicina (por ejemplo, ≥ 90 mg/m² cada 3 a 4 semanas) provoca eventos adversos generalmente similares a los observados con dosis estándar (< 90 mg/m² cada 3 a 4 semanas), la gravedad de la neutropenia y la estomatitis/mucositis puede aumentar. El tratamiento con dosis altas de clorhidrato de epirubicina requiere atención especial por posibles complicaciones clínicas debidas a una mielosupresión severa.

Función cardíaca

La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas que puede manifestarse mediante eventos tempranos o tardíos.

Eventos Tempranos (es decir, Agudos). La cardiotoxicidad temprana de la epirubicina consiste principalmente de taquicardia sinusal y/o anomalías en el electrocardiograma (ECG) tales como cambios no específicos del segmento ST-T. También se han reportado taquiarritmias, incluso extrasístoles ventriculares prematuras, taquicardia ventricular y bradicardia, así como bloqueo aurículo-ventricular y bloqueo de rama. Estos efectos normalmente no predicen el desarrollo subsecuente de cardiotoxicidad retardada, rara vez son de importancia clínica, y generalmente no son una consideración para el abandono del tratamiento con epirubicina.

Eventos Tardíos (es decir, Posteriores). La cardiotoxicidad puede desarrollarse tardíamente durante el tratamiento o presentarse después de 2 a 3 meses de terminado el tratamiento, pero también se han reportado eventos posteriores (varios meses a años después de terminar el tratamiento). La cardiomiopatía tardía se manifiesta mediante una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) tales como disnea, edema pulmonar, cardiomegalía y hepatomegalía, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. La ICC que pone en riesgo la vida es la forma más severa de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa el límite de la toxicidad de la dosis acumulada del medicamento.

El riesgo para desarrollar ICC aumenta rápidamente con el aumento de las dosis acumuladas totales de clorhidrato de epirubicina, 900 mg/m²; esta dosis acumulada sólo debe excederse con precaución extrema (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinámica).

La función cardíaca debe evaluarse antes de que los pacientes se sometan a tratamiento con epirubicina y deben supervisarse durante el transcurso de la terapia para minimizar el riesgo de daño cardíaco severo. El riesgo puede disminuirse a través de una supervisión regular de la LVEF durante el transcurso del tratamiento con suspensión rápida de la epirubicina al primer signo de deterioro de la función. El método cuantitativo adecuado para la evaluación repetida de la función cardíaca (evaluación de la LVEF) incluye la angiografía con radionúclidos (MUGA, por sus siglas en inglés) o

ecocardiografía (ECO). Se recomienda una evaluación cardiaca basal con un ECG y ya sea una exploración MUGA o ECO, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para cardiotoxicidad aumentada. Deben realizarse determinaciones repetidas de la LVEF por MUGA o ECO, sobre todo con la dosis acumulada más alta de antraciclina. La técnica usada para la evaluación debe ser consistente durante el transcurso del seguimiento.

Dado el riesgo de cardiomiopatía, sólo se debe exceder una dosis acumulada de 900 mg/m² de clorhidrato de epirubicina con precaución extrema.

Los factores de riesgo de toxicidad cardiaca incluyen la enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o simultánea del área mediastinal/pericárdica, terapia previa con otras antraciclina o antracenedionas, y uso concomitante de otros medicamentos con la capacidad de suprimir la contractilidad cardiaca o drogas cardiotoxícas, (por ejemplo, trastuzumab). Las antraciclina incluyendo epirubicina no deben ser administradas en combinación con otros agentes cardiotoxícos a menos que la función cardiaca del pacientes sea cuidadosamente monitoreada (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). Los pacientes con antraciclina después de tener el tratamiento con otros agentes cardiotoxícos, especialmente aquellos con vidas medias prolongadas como el trastuzumab, pueden también estar en alto riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media reportada de trastuzumab es aproximadamente 28 a 38 días y puede persistir en la circulación por hasta 27 semanas. Por lo tanto, los médicos deben evitar terapia basada en antraciclina por hasta 27 semanas después de suspender el trastuzumab cuando sea posible. Si se usan antraciclina antes de este tiempo, se recomienda un monitoreo cuidadoso de la función cardiaca.

La supervisión de la función cardiaca debe ser sobre todo estricta en pacientes que reciben dosis acumulada alta y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, la cardiotoxicidad con Epirubicina puede ocurrir a dosis acumulativas más bajas ya sea que estén presentes o no los factores de riesgo cardiacos.

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

Toxicidad hematológica

Como con otros agentes citotóxicos, la epirubicina puede producir mielosupresión. Los perfiles hematológicos deben evaluarse antes y durante cada ciclo de terapia con epirubicina, incluso con cuenta diferencial de leucocitos. La leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversible dependiente de la dosis, es la manifestación predominante de la toxicidad hematológica de la epirubicina y es la limitante de dosis por toxicidad aguda. La leucopenia y la neutropenia son generalmente más severas con ciclos de dosis alta, alcanzando su nadir en la mayoría de los casos entre los días 10 y 14 después de la administración del medicamento; esto normalmente es transitorio y las cuentas de leucocitos/neutrófilos regresan a los valores normales en la mayoría de los casos para el día 21. También puede ocurrir la trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión severa incluyen fiebre, infección, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tisular, o muerte.

Leucemia secundaria

Se ha reportado leucemia secundaria, con o sin una fase pre-leucémica en pacientes tratados con antraciclina, incluyendo epirubicina. La leucemia secundaria es más común cuando se administran agentes neoplásicos en combinación que dañan al ADN, cuando los pacientes han sido pre-tratados con medicamentos citotóxicos, o cuando se han escalado las dosis de antraciclina. Estas leucemias pueden tener un periodo de latencia de 1 a 3 años (ver sección Farmacocinética y Farmacodinámica).

Gastrointestinal

La epirubicina provoca emésis. La mucositis/estomatitis aparece generalmente poco después de la administración del medicamento y, si es severa, puede progresar en unos cuantos días a ulceraciones de la mucosa. La mayoría de los pacientes se recuperan de este evento adverso en la

tercera semana de terapia.

Función hepática

La principal vía de eliminación de la epirubicina es el sistema hepatobiliar. Los niveles de bilirrubina total en suero y de AST deben evaluarse antes y durante el tratamiento con epirubicina. Los pacientes con bilirrubina o AST elevada pueden experimentar una depuración más lenta del medicamento con un aumento en la toxicidad global. Se recomiendan las dosis más bajas en estos pacientes (ver sección Dosis y Vía de administración, Farmacocinética y Farmacodinámica). Los pacientes con deterioro hepático severo no deben recibir epirubicina (ver sección Contraindicaciones).

Función renal

La creatinina en suero debe evaluarse antes y durante la terapia. El ajuste de la dosis es necesario en pacientes con creatinina en suero > 5 mg/dL (ver sección Dosis y vía de administración).

Efectos en el sitio de inyección

Fleboesclerosis puede resultar de una inyección en un vaso pequeño o de inyecciones repetidas dentro de la misma vena. Siguiendo el procedimiento de administración recomendado puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el sitio de inyección (ver sección Dosis y vía de administración).

Extravasación

La extravasación de la epirubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones severas en el tejido (vesículas, celulitis severa) y necrosis. Si ocurren signos o síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de epirubicina, la infusión del medicamento debe detenerse inmediatamente.

Otras

Como con otros agentes citotóxicos, con el uso de epirubicina se han reportado coincidentemente tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluso embolismo pulmonar (en algunos casos fatal), han sido reportados coincidentemente con el uso de epirubicina.

Síndrome de Lisis Tumoral

La epirubicina puede inducir hiperuricemia debido a catabolismo extenso de las purinas que acompaña a una rápida lisis de las células neoplásicas inducida por el medicamento (síndrome de lisis tumoral). Los niveles de ácido úrico en sangre, potasio, fosfato de calcio, y creatinina deben evaluarse después del tratamiento inicial. La hidratación, alcalinización de la orina y profilaxis con alopurinol para evitar la hiperuricemia puede minimizar las complicaciones potenciales del síndrome de lisis tumoral.

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 adicionales y precauciones para otras vías de administración

Vía intravesical – La administración de la epirubicina puede producir síntomas de cistitis química (tales como disuria, poliuria, nicturia, hematuria, malestar en la vejiga, necrosis de la pared de la

vejiga) y constricción de la vejiga. Se requiere atención especial para problemas de cateterización (por ejemplo, obstrucción uretral debido a tumores intravesicales masivos).

Vía intra-arterial – La administración intra-arterial de epirubicina (embolización arterial trans-catéter para las terapias localizadas o regionales del carcinoma hepatocelular primario o metástasis al hígado) puede producir (además de la toxicidad sistémica cualitativamente similar a la observada después de la administración intravenosa de epirubicina) eventos localizados o regionales que incluyen úlceras gastroduodenales (probablemente debidas al reflujo de medicamentos a la arteria gástrica) y estrechamiento de los conductos biliares debido a colangitis esclerosante inducida por el medicamento. Esta vía de administración puede conducir a una necrosis extensa del tejido perfundido.

Instrucciones para el uso y manejo y desecho.

Preparación del polvo liofilizado para administración intravenosa.

Disuelva en solución salina / agua para inyección. El contenido del vial está a presión negativa. A fin de reducir al mínimo la formación de aerosol durante la reconstitución, es preciso tener especial cuidado al insertar la aguja. Hay que evitar la inhalación del aerosol que se pueda producir durante la reconstitución.

El clorhidrato de epirubicina debe ser empleado dentro de las 24 horas siguientes a la penetración del tapón de caucho. Se desechará la solución no utilizada.

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;
- Se debe definir un área designada para la reconstitución (de preferencia bajo un sistema de flujo laminar); la superficie de trabajo se debe proteger con papel desechable, absorbente, con forro de plástico;
- Todos los artículos utilizados para la reconstitución, administración o limpieza, incluidos los guantes, deben disponerse en bolsas de basura de alto riesgo, para 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.
- No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de la epirubicina sobre la habilidad para manejar o utilizar maquinarias.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

(Ver sección Precauciones en relación con efectos de la Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Fertilidad)

Embarazo

A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento y deben usar métodos anticonceptivos efectivos.

Los datos experimentales en animales sugieren que epirubicina puede provocar daño fetal cuando se

administra a una mujer embarazada. Si epirubicina se usa durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras toma este medicamento, la paciente debe ser advertida del peligro potencial para el feto.

No se use en el embarazo y la lactancia.

Lactancia

No se sabe si epirubicina se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos, incluso otras antraciclinas, se excretan en la leche humana y al potencial de eventos adversos serios por epirubicina en bebés bajo lactancia, las madres deben dejar de amamantar antes de tomar este medicamento.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Se ha conducido un gran número de estudios clínicos con epirubicina, administrada a dosis convencionales y altas en diferentes indicaciones. Los eventos adversos serios relacionados con el medicamento que ocurrieron durante los estudios clínicos se mencionan a continuación. También se incluyen los datos de vigilancia posterior a la comercialización.

Tabla 4: Tabla de Eventos Adversos

Clasificación de Órganos y Sistemas	Eventos Adversos
Infecciones e infestaciones	Sepsis*
	Pneumonia*
	Conjuntivitis
	Infeción
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)	Leucemia mieloide aguda
	Leucemia linfocítica aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril
	Leucopenia
	Neutropenia
	Trombocitopenia
	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Deshidratación*
	Hiperuricemia*
	Disminución del apetito
Trastornos oculares	Queratitis
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca congestiva
	Taquicardia ventricular
	Bloqueo auriculoventricular
	Bloqueo de rama
	Bradicardia
Trastornos vasculares	Shock*
	Hemorragia*
	Embolia arterial*
	Embolia
	Tromboflebitis*
	Flebitis*
	Sofocos
Rubefacción*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolismo pulmonar*
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal*
	Úlcera gastrointestinal*

Tabla 4: Tabla de Eventos Adversos

Clasificación de Órganos y Sistemas	Eventos Adversos
	Diarrea
	Inflamación de las mucosas
	Estomatitis
	Vómitos
	Erosión gastrointestinal*
	Dolor gastrointestinal*
	Malestar gastrointestinal
	Náusea
	Pigmentación bucal*
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia
	Toxicidad cutánea
	Reacción de fotosensibilidad*
	Exantema/Prurito
	Trastorno de la piel
	Eritema*
	Hiperpigmentación de la piel*
	Pigmentación de las uñas*
	Urticaria*
Trastornos renales y urinarios	Cromaturia* [†]
Trastornos del aparato reproductor y mamarios	Amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia
	Resfriados*
	Pirexia*
	Malestar
Investigaciones	Disminución de la fracción de eyección
	Transaminasas anormales
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Cistitis química* [§]
	Fenómenos recurrentes* ^Δ

* RAM identificadas post-comercialización.

[†] Coloración roja de la orina durante 1 a 2 días después de la administración.

[§] Después de la administración intravesical.

^Δ Hipersensibilidad a la piel irradiada (reacción recurrente a la radiación)

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

La epirubicina se usa principalmente en combinación con otros agentes citotóxicos. Puede ocurrir toxicidad aditiva sobre todo con relación a los efectos en la médula ósea/hematológicos y gastrointestinales (ver sección Precauciones Generales). El uso de epirubicina en combinación para quimioterapia con otros medicamentos potencialmente cardiotoxicos, así como el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (por ejemplo, bloqueadores de los canales de calcio), requiere supervisión de la función cardíaca durante el transcurso del tratamiento.

La epirubicina es metabolizada extensamente por el hígado. Los cambios en la función hepática inducidos por las terapias concomitantes pueden afectar metabolismo, farmacocinética, eficacia terapéutica y/o toxicidad de la epirubicina (ver sección Precauciones Generales).

La cimetidina aumentó el ABC de la epirubicina en un 50% y debe suspenderse su uso durante el tratamiento con epirubicina.

Cuando se administró antes de la epirubicina, paclitaxel puede provocar concentraciones elevadas de epirubicina y sus metabolitos sin cambios en el plasma, siendo los últimos, ni tóxicos ni activos. La administración concomitante de paclitaxel o docetaxel no afectó la farmacocinética de epirubicina cuando se administró antes del taxano.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Epirubicina es mutagénica, clastogénica y carcinogénica en animales.

Daño de la fertilidad

Epirubicina podría inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos. Los hombres que se someten a tratamiento con epirubicina deben usar métodos anticonceptivos efectivos.

Epirubicina puede provocar amenorrea o menopausia prematura en mujeres premenopáusicas.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El clorhidrato de epirubicina normalmente se administra mediante inyección intravenosa. Se encontró que la administración intravesical es benéfica en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga, así como en la profilaxis de la recurrencia de tumores después de la resección trans-uretral. La vía de administración intra-arterial también se ha usado para producir una actividad local intensa con una toxicidad general reducida (ver sección Precauciones Generales).

Epirubicina no debe ser mezclada con otros medicamentos para su administración, debe evitarse el contacto con soluciones que tengan un pH alcalino porque podría resultar en hidrólisis de la epirubicina. También debe evitarse la mezcla con heparina debido a que su incompatibilidad química puede causar precipitación.

Administración intravenosa (IV)

La dosis total de clorhidrato de epirubicina por ciclo puede diferir de acuerdo con su uso dentro de un régimen de tratamiento específico (por ejemplo, administrada como un agente único o en combinación con otros medicamentos citotóxicos) y de acuerdo con la indicación.

El clorhidrato de epirubicina debe administrarse a través de un catéter para infusión intravenosa de libre flujo (con solución de cloruro de sodio al 0.9% o de glucosa al 5%). Para minimizar el riesgo de trombosis o extravasación perivenosa, los tiempos normales de infusión van de 3 a 20 minutos dependiendo de la dosificación y el volumen de la solución de infusión. No se recomienda una inyección en bolo directo debido al riesgo de extravasación que puede ocurrir aun en presencia de un retorno sanguíneo adecuado con aspiración de la aguja (ver sección Precauciones Generales).

Regímenes con dosis inicial estándar. Como agente único, la dosis inicial estándar recomendada de clorhidrato de epirubicina por ciclo en adultos es de 60-120 mg/m² de superficie de área corporal. La dosis inicial recomendada de clorhidrato de epirubicina cuando se usa como un componente de la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama con ganglio axilar positivo es de 100 a 120 mg/m². La dosis inicial total por ciclo puede administrarse como una dosis única o dividida entre 2-3 días sucesivos. Bajo condiciones de recuperación normal de la toxicidad inducida por el medicamento (sobre todo depresión de la médula ósea y estomatitis), cada ciclo de tratamiento debe repetirse cada 3 a 4 semanas. Si el clorhidrato de epirubicina se usa en combinación con otros medicamentos citotóxicos con toxicidades que puedan traslaparse potencialmente, por consiguiente debe reducirse la dosis recomendada por ciclo.

Regímenes con dosis inicial alta. La dosis inicial alta de clorhidrato de epirubicina puede usarse en el tratamiento del cáncer de mama y de pulmón. Como agente único, la dosis inicial alta recomendada de clorhidrato de epirubicina por ciclo en adultos (hasta 135 mg/m²) debe administrarse 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 inicial alta recomendada (hasta 120 mg/m²) debe administrarse en el día 1, cada 3 a 4 semanas.

Modificaciones de la dosis

Disfunción renal. Aunque no se puede hacer una recomendación específica de la dosis con base en los datos disponibles de pacientes con deterioro renal, se deben considerar dosis iniciales más bajas en estos pacientes con insuficiencia renal severa (cuando la creatinina en suero es > 5 mg/dL).

Disfunción hepática. Se recomiendan las reducciones de dosis en pacientes con los siguientes valores de química sanguínea:

- Bilirrubina 1.2 a 3 mg/dL o AST de 2 a 4 veces el límite superior normal: ½ de la dosis inicial recomendada
- Bilirrubina > 3 mg/dL o AST > 4 veces el límite superior normal: ½ de la dosis inicial recomendada

Otras poblaciones especiales. Puede ser necesario considerar dosis iniciales más bajas o intervalos más largos entre ciclos para pacientes con pre-tratamientos muy agresivos o severos o pacientes con infiltración neoplásica de la médula ósea (ver sección Precauciones Generales). Las dosis y regímenes iniciales estándar se usan en pacientes ancianos.

Administración intravesical

El clorhidrato de epirubicina debe instilarse usando un catéter y retenerse intravesicalmente por 1 hora. Durante la instilación, el paciente debe rotarse para asegurar que la mucosa vesical tenga un contacto más extenso con la solución. Para evitar una dilución indebida con la orina, el paciente debe recibir instrucciones de no beber ningún líquido en las 12 horas previas a la instilación. El paciente debe recibir instrucciones de vaciar la vejiga al final de la instilación. La inyección intravesical no es adecuada para el tratamiento de tumores invasivos que han penetrado la capa muscular de la pared vesical.

Tumores superficiales de la vejiga.

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

Ciclos de 4-8 semanas seguidos por una instilación mensual: Se recomiendan ocho instilaciones semanales de 50 mg (en 25-50 mL de solución salina) iniciando 2 a 7 días después de la RTU. En el caso de toxicidad local (cistitis química), la dosis debe reducirse a 30 mg. Los pacientes pueden recibir 4 administraciones semanalmente de 50 mg seguidas por 11 instilaciones mensuales a la misma dosis.

Administración intra-arterial

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

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis aguda con epirubicina resultará en mielosupresión severa (principalmente leucopenia y trombocitopenia), efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis) y complicaciones cardíacas agudas y severas.

13. PRESENTACIONES

Caja con un frasco ampula con 10 mg e instructivo anexo.

Caja con un frasco ampula con 50 mg e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se use en el embarazo y lactancia.
Medicamento de alto riesgo.
Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C. P. 50140
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 257M89 SSA IV
®Marca Registrada

Clave de IPP: 163300415D0198
Fecha de aprobación: *Octubre 10 de 2016*

Para control Interno de Pfizer	
Revisa:	Irma Daza
Fecha de revisión:	22/AGO/16
Médico que revisó y aprobó:	Dr. Guillermo Luis Carpio Pertierra
Fecha de Aprobación:	11/AGO/16
Referencia:	CDSv7.0+8.0 (15JUN16)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en el rubro 9. Reacciones secundarias y adversas. El término "epirubicina" ha sido cambiado a "clorhidrato de epirubicina".