

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epirubicina Hispafarma 2 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Epirubicina hidrocloreto 2 mg/ml

Viales de 5 ml contienen 10 mg de Epirubicina hidrocloreto.

Viales de 25 ml contienen 50 mg de Epirubicina hidrocloreto.

Viales de 50 ml contienen 100 mg de Epirubicina hidrocloreto.

Viales de 100 ml contienen 200 mg de Epirubicina hidrocloreto.

Para una lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Una solución roja transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

La epirubicina se emplea en el tratamiento de diversas condiciones neoplásicas, incluyendo:

- Carcinoma de mama
- Cáncer de ovario avanzado
- Cáncer gástrico
- Cáncer pulmonar de células pequeñas

Se ha demostrado que la epirubicina administrada intravesicalmente es beneficiosa en el tratamiento de:

- Carcinoma de las células papilares de transición de la vejiga.
- Carcinoma *in situ*
- Profilaxis intravesical de las recurrencias de carcinoma vesicular superficial después de la resección transuretral.

Solamente está indicada en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Epirubicina hidrocloreto sólo es para uso por vía intravenosa o intravesical.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de la epirubicina en niños no se ha establecido.

Dosis recomendada

Dosis convencional

Cuando se emplea la epirubicina hidrocloreuro como agente único, la dosis recomendada en adultos es 60-90 mg/m² de superficie corporal. La epirubicina hidrocloreuro deberá inyectarse por vía intravenosa durante 3-5 minutos. Deberá repetirse la dosis cada 21 días, dependiendo del estado hematológico y la función de la médula ósea del paciente.

Si se observan signos de toxicidad, incluyendo neutropenia grave/ fiebre neutropénica y trombocitopenia (que puede persistir hasta el día 21), podría ser necesario modificar la dosis o posponer las dosis subsiguientes.

Dosis elevada

La epirubicina hidrocloreuro como agente único en el tratamiento de dosis elevada en el cáncer pulmonar deberá administrarse bajo los regímenes siguientes:

- Cáncer pulmonar de células pequeñas (que no se ha tratado previamente): 120 mg/m² el día 1, cada 3 semanas.

En el tratamiento de dosis elevada, puede administrarse la epirubicina hidrocloreuro como un bolo intravenoso durante 3-5 minutos o como una perfusión durante 30 minutos de duración.

Cáncer de mama

Para el tratamiento adyuvante de pacientes que padecen cáncer de mama temprano con nódulos linfáticos positivos, se recomiendan dosis intravenosas de epirubicina hidrocloreuro entre 100 mg/m² (como dosis única el día 1) y 120 mg/m² (en dos dosis divididas los días 1 y 8) cada 3-4 semanas, en combinación con ciclofosfamida y 5-fluorouracilo intravenosos y tamoxifeno oral.

Se recomiendan dosis más bajas (60-75 mg/m² en el tratamiento convencional y 105-120 mg/m² en el tratamiento de dosis elevada) en aquellos pacientes donde la función de la médula ósea se haya reducido debido a quimioterapia o radioterapia previas, por la edad, o infiltración neoplásica de la médula ósea. La dosis total por ciclo puede dividirse entre 2-3 días sucesivos.

Generalmente se usan las siguientes dosis de epirubicina hidrocloreuro en monoterapia y en quimioterapia de combinación para tratar varios tumores:

Tipo de cáncer	Dosis de epirubicina hidrocloreuro (mg/m²)^a	
	Monoterapia	Terapia de combinación
Cáncer ovárico avanzado	60-90	50-100
Cáncer gástrico	60-90	50
Cáncer pulmonar de células pequeñas (SCLC)	120	120
Cáncer vesical	50 mg/50 ml ó 80 mg/50 ml (carcinoma in situ) Profilaxis: 50 mg/50 ml semanalmente durante 4 semanas y después mensualmente durante 11 meses	

^a Generalmente se administran las dosis el día 1 ó día 1, 2 y 3 cada 21 días.

Terapia de combinación

La dosis deberá reducirse consiguientemente si se usa epirubicina hidrocloreuro en combinación con otros productos citotóxicos. En la tabla anterior se detallan las dosis más frecuentemente empleadas.

Función hepática reducida

La vía principal de eliminación de la epirubicina es el sistema hepatobiliar. La dosis deberá reducirse en pacientes con trastornos de la función hepática en base a los niveles de bilirrubina sérica, como se indica a continuación:

Bilirrubina sérica	Reducción en la dosis
24 - 51 $\mu\text{mol/l}$	50%
> 51 $\mu\text{mol/l}$	75%

Función renal reducida

Parece que en los trastornos renales moderados no es necesario reducir la dosis, ya que sólo se excreta una pequeña cantidad de epirubicina hidrocloreuro por esta vía. Sin embargo, es necesario un ajuste de la dosis en pacientes cuya creatinina sérica es > de 5 mg/dl.

Método de administración

1) Administración intravenosa

Es aconsejable administrar la epirubicina hidrocloreuro a través de un tubo de perfusión de solución salina intravenosa después de comprobar que la aguja esté colocada correctamente en la vena. Se deberá tener cuidado para evitar la extravación (ver sección 4.4). En caso de extravación se deberá interrumpir la administración inmediatamente.

2) Administración intravesical

La epirubicina hidrocloreuro puede administrarse intravesicalmente en el tratamiento de cáncer vesical superficial y carcinoma in situ. No deberá administrarse intravesicalmente en el tratamiento de tumores invasivos que hayan penetrado la pared vesical, en estos casos será más apropiada la terapia sistémica o la cirugía (ver sección 4.3). También se ha tenido éxito al emplear epirubicina hidrocloreuro intravesical como agente profiláctico después de la resección transuretral de tumores superficiales para prevenir la recurrencia.

En el tratamiento de cáncer vesical superficial se recomienda el siguiente régimen, usando la tabla de dilución dada abajo:

8 instilaciones semanales de 50 mg/50 ml (diluido con solución salina o agua destilada estéril).

Si se observa toxicidad local: Se recomienda una reducción de la dosis a 30 mg/50 ml.

Carcinoma in situ: Hasta 80 mg/50 ml (dependiendo de la tolerancia individual del paciente)

En la profilaxis: 4 administraciones semanales de 50 mg/50 ml seguidas de 11 instilaciones mensuales con la misma dosis.

TABLA DE DILUCIÓN PARA LAS SOLUCIONES DE INSTILACIÓN VESICAL

Dosis requerida de epirubicina hidrocloreuro	Volumen de epirubicina hidrocloreuro 2 mg/ml	Volumen de diluyente agua estéril para inyección o una solución salina estéril al 0,9%	Volumen total para la instilación vesical
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

La solución debe retenerse intravesicalmente durante 1-2 horas. Con el fin de evitar la dilución excesiva con orina, indíquese al paciente que no beba líquido alguno durante las 12 horas antes de la instilación. Durante la instilación, haga girar ocasionalmente al paciente y pídale que orine una vez se termine la instilación.

4.3. Contraindicaciones

La epirubicina está contraindicada en:

- Pacientes que han demostrado hipersensibilidad a la epirubicina o cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1, y/o otras antraciclinas o antracenedionas.
- Lactancia

Para uso intravenoso, epirubicina hidrocloreuro está contraindicada en:

- Pacientes con mielosupresión resistente o mielosupresión inducida por el tratamiento previo con otros agentes antineoplásicos o radioterapia.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave
- Pacientes tratados previamente con dosis máximas acumulativas de epirubicina y/o otras antraciclinas (doxorubicina o daunorubicina) y antracenedionas (ver sección 4.4).
- Pacientes con historia actual o previa de deterioro cardíaco tales como arritmias graves, insuficiencia miocárdica grave, infarto de miocardio previo, miocardiopatía y pacientes con angina pectoris inestable
- Pacientes con infecciones sistémicas agudas

Para administración intravesical, epirubicina hidrocloreuro está contraindicada en:

- Pacientes con infecciones del tracto urinario
- Pacientes que tienen tumores invasivos que penetran la vejiga
- Pacientes con problemas de cateterización
- Pacientes con inflamación vesical
- Pacientes que tienen volumen elevado de orina residual
- Pacientes con la vejiga contraída
- Pacientes con hematuria

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Sólo deberá administrarse epirubicina bajo la supervisión de un médico cualificado que tenga experiencia en el empleo de agentes quimioterapéuticos. Deberá contarse con instalaciones diagnósticas y de tratamiento para la gestión de la terapia y complicaciones posibles debido a la mielosupresión, especialmente después del tratamiento con dosis elevadas de epirubicina hidrocloreuro.

Epirubicina puede poseer efectos genotóxicos. Por tanto, pacientes masculinos tratados con epirubicina deben ser advertidos de no ser padres durante y hasta 6 meses después de completar el tratamiento. Los pacientes deben ser advertidos para que soliciten consejo médico acerca de la conservación del esperma antes del tratamiento dado la posibilidad de infertilidad debida al tratamiento con epirubicina.

Las mujeres no deberían quedarse embarazadas durante el tratamiento con epirubicina.

Hombres y mujeres deberían emplear un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y hasta seis meses después de terminar el tratamiento con epirubicina.

Antes del tratamiento inicial con epirubicina debe efectuarse una cuidadosa evaluación basal de varios parámetros de laboratorio y de la función cardíaca.

Antes de comenzar el tratamiento con epirubicina, los pacientes deben estar recuperados de toxicidades agudas (tales como estomatitis, mucositis, neutropenia, trombocitopenia e infección generalizada) o de un tratamiento citotóxico previo.

Aunque el tratamiento con dosis elevadas de epirubicina hidrocloreuro (por ejemplo, ≥ 90 mg/m² cada 3 a 4 semanas) produce efectos adversos generalmente similares a los observados a dosis normal (< 90 mg/m² cada 3 a 4 semanas), puede incrementarse la gravedad de la neutropenia y la estomatitis/mucositis. El tratamiento con dosis elevadas de epirubicina hidrocloreuro requiere especial atención por posibles complicaciones clínicas debidas a la profunda mielosupresión.

Función cardíaca: La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraclíclinas que puede ser manifestado por efectos tempranos (esto es, súbitos) o tardíos (esto es, retrasados).

Efectos tempranos (esto es, súbitos): La cardiotoxicidad temprana de epirubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías en el electrocardiograma tales como cambios no específicos en la onda ST-T. También se han notificado taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular y bradicardia, así como bloqueo atrioventricular y bloqueo de rama derecha. Estos efectos no predicen generalmente un desarrollo consiguiente de cardiotoxicidad retrasada. Estos efectos son raramente considerados por su importancia clínica y generalmente no se contemplan como indicaciones para interrumpir el tratamiento con epirubicina.

Efectos tardíos (esto es, retrasados): La cardiotoxicidad retrasada se desarrolla normalmente tarde en el curso de tratamiento con epirubicina o dentro de los 2-3 meses después de la terminación del tratamiento, pero también se han notificado efectos retrasados (tras varios meses o años después de la terminación del tratamiento). La cardiopatía retrasada inducida por antraclíclinas está asociada con la reducción persistente del voltaje QRS, prolongación más allá de los límites normales del intervalo sistólico (PEP/LVET) y una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Otros signos y síntomas que se han notificado incluyen insuficiencia cardíaca congestiva (ICG) tal como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, efusión pleural y ritmo de galope. La ICG

que representa una amenaza vital es la forma más grave de la cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad acumulativa dosis-limitante del medicamento.

El riesgo de desarrollo de ICG se incrementa en aquellos pacientes que recibieron dosis elevadas acumulativas de epirubicina hidrocloreuro de más de 900 mg/m². Dado el riesgo de cardiomiopatía, esta dosis acumulativa solo debería excederse con extrema precaución (ver sección 5.1). En caso de establecerse la dosis máxima acumulativa de epirubicina hidrocloreuro, debe tenerse en cuenta los pacientes en tratamiento concomitante que estén recibiendo tratamiento médico con otros medicamentos potencialmente cardiotóxicos.

Puede aparecer fallo cardíaco tras varias semanas después de la terminación del tratamiento con epirubicina y puede que no responda al tratamiento médico específico. Los cambios ECG pueden ser indicativos de cardiomiopatía inducida por antraciclinas, pero el ECG no es sensible o no es un método específico para la cardiotoxicidad relacionada con antraciclinas.

La función cardíaca debe evaluarse en los pacientes antes de comenzar el tratamiento con epirubicina y debe ser continuamente monitorizada durante el curso del tratamiento para minimizar el riesgo de aparición de insuficiencia cardíaca grave. El riesgo puede reducirse con la rápida terminación de epirubicina al primer signo de alteración de la función mediante la monitorización regular de la FEVI durante el curso del tratamiento. Sin embargo, el tratamiento con epirubicina debería cesarse si el paciente experimentara síntomas de insuficiencia cardíaca.

El método cuantitativo apropiado para la valoración repetida de la función cardíaca es la evaluación de la FEVI medida por ventriculografía isotópica (MUGA) o ecocardiografía (ECHO). Se recomienda una evaluación cardíaca basal con un ECG y un escaner MUGA o bien un ECHO, particularmente en pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad incrementada. Las determinaciones repetidas de MUGA o ECHO de la FEVI deben realizarse particularmente en pacientes que reciben dosis elevadas acumulativas de antraciclinas. La técnica empleada en la evaluación de la función cardíaca debe ser consistente durante todo el seguimiento. Es altamente recomendable seguir un régimen estricto para monitorizar la función cardíaca en pacientes con elevados factores de riesgo, particularmente en aquellos previamente tratados con antraciclinas y antracenedionas.

El riesgo potencial de cardiotoxicidad puede incrementarse en pacientes que mostraron enfermedad cardiovascular activa o inactiva, y en aquellos que recibieron radioterapia previa o concomitante en las áreas mediastinales/pericárdicas. Esto incluye tratamiento previo con otras antraciclinas o antracenedionas, y el empleo concomitante de otros medicamentos con capacidad de suprimir la contractilidad cardíaca o medicamentos cardiotóxicos (p.e., trastuzumab) (ver sección 4.5). La monitorización de la función cardíaca debe ser valorada en pacientes que reciben dosis acumulativas elevadas y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, la cardiotoxicidad puede ocurrir tras dosis inferiores acumulativas de epirubicina aunque se hayan identificado o no factores de riesgo. Es probable que la toxicidad de 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 tratamiento con epirubicina, incluyendo recuento diferencial de células blancas sanguíneas (WBC), células rojas sanguíneas, recuento de neutrófilos y de plaquetas. Una leucopenia reversible dosis-dependiente y/o granulocitopenia (neutropenia) es la manifestación predominante de la toxicidad hematológica de la epirubicina y es la toxicidad dosis-limitante grave más frecuente de este medicamento. Leucopenia y neutropenia son generalmente más graves con posologías de dosis elevadas, alcanzando el nadir en la

mayoría de los casos entre los días 10 y 14 tras la administración del medicamento. Sin embargo, esto es normalmente transitorio con el recuento de neutrófilos /WBC volviendo a valores normales en la mayoría de los casos hacia el día 21. La trombocitopenia (<100.000 plaquetas/ mm^3) es registrada en muy pocos pacientes y también puede ocurrir anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave incluyen, fiebre, infección, sepsis/septicemia, shock séptico hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia secundaria: La leucemia secundaria con o sin fase pre-leucémica se ha notificado en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo epirubicina. La leucemia secundaria es más frecuente cuando tales medicamentos se administran en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el DNA o en combinación con el tratamiento de radiación, o en pacientes que han sido fuertemente pre-tratados con medicamentos citotóxicos, o cuando las dosis de antraciclinas han sido escaladas. Este tipo de leucemia puede tener de 1 a 3 años de periodo de latencia (ver sección 5.1).

Gastrointestinal: Epirubicina es emetogénica. Generalmente tras su administración aparece mucositis/estomatitis y, si es grave, puede progresar en unos pocos días a ulceraciones mucosales. La mayoría de los pacientes se recuperan de este efecto adverso hacia la tercera semana del tratamiento.

Función hepática: La vía principal de eliminación de epirubicina es el sistema hepatobiliar. Por tanto, la bilirrubina sérica total y los niveles de fosfatasa alcalina (AST y ALT) deberían ser evaluados antes de iniciar el tratamiento y durante el curso del mismo. Pacientes con niveles elevados de bilirrubina o de AST pueden experimentar aclaramiento enlentecido de epirubicina, que puede dar lugar a un incremento de la toxicidad. Para estos pacientes se recomienda una disminución de la dosis (ver secciones 4.2 y 5.2). Pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con epirubicina (ver sección 4.3).

Función renal: En los pacientes con función renal reducida, los niveles de creatinina sérica deben ser evaluados antes y durante el tratamiento. En estos pacientes con niveles de creatinina sérica incrementados (> 5 mg/dl) es necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.2).

Epirubicina puede producir tras su administración una coloración rojiza de la orina durante uno o dos días.

Efectos en el lugar de la inyección: Puede producirse flebosclerosis tras la inyección en un vaso pequeño de inyecciones repetidas dentro de la misma vena. Siguiendo los procedimientos de administración recomendados pueden minimizarse los riesgos de flebitis/tromboflebitis en el lugar de la inyección (ver sección 4.2).

Extravasación: La extravasación de epirubicina fuera de la vena durante la administración intravenosa puede causar dolor local, lesiones tisulares graves (vesicación, celulitis grave) y necrosis. La esclerosis de la vena se puede producir como consecuencia de la inyección en vasos pequeños o de inyecciones repetidas dentro de la misma vena.

Si se observan síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de epirubicina, la perfusión del medicamento debe interrumpirse inmediatamente. El dolor del paciente puede aliviarse refrescando el área afectada y manteniendo ésta fría durante 24 horas. El paciente debería ser monitorizado cuidadosamente durante el periodo de tiempo posterior a la extravasación, ya que la necrosis podría aparecer varias semanas después de ésta. Se debe consultar un cirujano plástico en relación a una posible escisión.

Otras: Como con otros agentes citotóxicos, se ha notificado tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolismo pulmonar (en algunos casos mortal), de forma coincidente con el empleo de epirubicina.

Síndrome de lisis tumoral: Epirubicina puede inducir hiperuricemia debido al extensivo catabolismo de la purina que acompaña la lisis rápida inducida por el medicamento de las células neoplásicas (síndrome de lisis tumoral). Los niveles sanguíneos de ácido úrico, potasio, fosfato cálcico y niveles de creatinina, deberían ser evaluados después del tratamiento inicial. La hidratación, alcalinización de la orina y profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las complicaciones potenciales del síndrome de lisis tumoral.

Efectos inmunosupresores/Susceptibilidad incrementada a las infecciones: La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos incluyendo epirubicina, puede producir infecciones graves o mortales (ver sección 4.5).

Sistema reproductivo: Epirubicina puede producir genotoxicidad. Hombre y mujeres tratados con epirubicina deberían adoptar los métodos anticonceptivos apropiados. Pacientes que deseen tener niños después de la finalización del tratamiento deben ser advertidos para obtener asesoramiento genético si se considera apropiado y disponible.

Advertencias adicionales y precauciones para otras vías de administración

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

Vía intra-arterial: La administración intra-arterial de epirubicina (embolización arterial transcáteter para el tratamiento localizado o regional de carcinoma hepatocelular primario o metástasis hepática) puede producir (en adición a la toxicidad sistémica cualitativamente similar a las observada tras la administración intravenosa de epirubicina) acontecimientos localizados o regionales que incluyen úlceras gastroduodenales (probablemente debidas al reflujo de los medicamentos en la arteria gástrica) y estrechamiento de los conductos biliares debido a la colangitis esclerosante inducida por el medicamento. Esta vía de administración puede dar lugar a necrosis extensa del tejido perfundido.

Epirubicina hidrocloreuro contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esencialmente está libre de sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda mezclar el hidrocloreuro de epirubicina 2 mg/ml inyectable con otros medicamentos.

Epirubicina y otros agentes anticancerígenos

Epirubicina puede usarse en combinación con otros agentes anticancerígenos, pero los pacientes deben ser monitorizados en relación a la toxicidad aditiva. Esta puede ocurrir especialmente en relación con a los efectos en la médula ósea/hematológicos y gastrointestinales (ver sección 4.4.).El uso de epirubicina en terapia de combinación con otros medicamentos potencialmente cardiotoxicos (por ejemplo, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, cisplatino y taxanos), así como el empleo concomitante de otros compuestos

cardioactivos (por ejemplo, bloqueantes de los canales de calcio), requiere monitorización de la función cardíaca durante el curso del tratamiento.

Epirubicina y medicamentos que afectan a su metabolismo

Epirubicina se metaboliza de forma extensa en el hígado. Los cambios en la función hepática inducida por la terapia concomitante pueden afectar al metabolismo, farmacocinética, eficacia terapéutica y/o toxicidad (ver sección 4.4).

Epirubicina y agentes cariotóxicos

Antraciclinas, incluyendo epirubicina, no deben administrarse en combinación con otros agentes cardiotóxicos a menos que la función cardíaca del paciente este cuidadosamente monitorizada. Los pacientes que reciban antraciclinas tras la discontinuación del tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente aquellos con vidas medias extensas como trastuzumab, pueden tener también un riesgo elevado de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media de trastuzumab es de aproximadamente 28-38 días y puede persistir en la circulación hasta 27 semanas. Por tanto, los médicos deberían evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 27 semanas después de la terminación del tratamiento con trastuzumab. Si las antraciclinas se emplean antes de este periodo de tiempo, se recomienda una cuidadosa monitorización de la función cardíaca.

Epirubicina y vacunas

La vacunación con vacunas vivas debe evitarse en pacientes que reciban epirubicina. Las vacunas muertas o inactivadas pueden ser administradas, sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede estar disminuida.

Interacciones entre Epirubicina y diversos fármacos

Se han observado interacciones farmacológicas con epirubicina y cimetidina, dexverapamilo, dexrazoxano, docetaxel, interferón alfa₂b, paclitaxel y quinina.

La cimetidina 400 mg b.i.d (“bis die” dos veces al día) administrada antes de epirubicina hidrocloreuro 100 mg/m² cada tres semanas causó un aumento del 50% en el área bajo la curva de epirubicina y un aumento del 41% en el área bajo la curva de epirubicinol (en el segundo caso, p<0,05). No se observó una reducción en el área bajo la curva de 7-deoxi-doxorubicinol aglicona y en el flujo sanguíneo hepático, de forma que los resultados no se explican mediante la reducción en la actividad del citocromo P450. Cimetidina debería ser interrumpida durante el tratamiento con epirubicina.

Cuando se administra antes que epirubicina, paclitaxel puede causar un incremento en las concentraciones plasmáticas de epirubicina inalterada y de sus metabolitos, siendo éstos últimos tóxicos o no activos.

La administración concomitante de paclitaxel y docetaxel no afecta a la farmacocinética de epirubicina si ésta se administra antes del taxano. En un estudio, la toxicidad hematológica fue mayor cuando el paclitaxel se administró antes que la epirubicina, en comparación con la administración después de epirubicina.

Esta combinación puede ser empleada si se usa administración escalonada entre los dos agentes. La perfusión de epirubicina y paclitaxel debe realizarse con al menos un intervalo de 24 horas entre los dos agentes.

Dexverapamilo puede alterar la farmacocinética de la epirubicina y posiblemente incrementar sus efectos depresores de la médula ósea.

La administración previa de dosis elevadas (900 mg/m² y 1200 mg/m²) de dexrazoxano puede incrementar el aclaramiento sistémico de la epirubicina y resultar en un descenso en el AUC.

Un estudio demostró que docetaxel puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de epirubicina cuando se administra inmediatamente después de la epirubicina.

La quinina puede acelerar la distribución inicial de la epirubicina de la sangre al interior de los tejidos y puede tener influencia en la separación de las células rojas sanguíneas de la epirubicina.

La co-administración de interferón alfa_{2b} puede causar una reducción de la vida media de eliminación terminal y del aclaramiento total de epirubicina.

La posibilidad de una marcada alteración de la hematopoyesis necesita ser tomada en cuenta si se ha recibido (pre-) tratamiento con medicamentos que influyan en la médula ósea (por ejemplo, agentes citostáticos, sulfonamida, cloranfenicol, difenilhidantoína, derivado de la amidopirina, agentes antiretrovirales).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

(Ver también sección 5.3).

Embarazo

Tanto hombres como mujeres deberán recibir información sobre el riesgo potencial de efectos adversos sobre la reproducción. Estudios experimentales en animales sugieren que epirubicina puede causar daños en el feto cuando se administra a pacientes embarazadas.

No existen estudios en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deberán recibir información completa sobre los riesgos potenciales para el feto y debería considerarse la posibilidad de asesoramiento genético si se quedasen embarazadas durante la terapia con epirubicina. Durante la quimioterapia contra el cáncer, no deberá usarse epirubicina en las mujeres embarazadas o en edad fértil que pudiesen quedarse embarazadas, a menos que los beneficios potenciales a la mujer sean mayores a los riesgos posibles al feto.

Lactancia

No se conoce si la epirubicina se excreta en la leche humana. Como algunos medicamentos, incluyendo antraciclinas, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, se recomienda interrumpir la lactancia antes de usar este medicamento.

Epirubicina no debería normalmente administrarse a pacientes que están en periodo de lactancia.

Fertilidad

Como con la mayoría de los agentes anticancerígenos, datos con animales sugieren que la epirubicina exhibe propiedades mutagénicas y carcinogénicas.

Epirubicina puede inducir daño cromosómico en el espermatozoide humano. Los hombres bajo tratamiento con Epirubicina deberían usar métodos anticonceptivos efectivos y, si es necesario, buscar consejo médico acerca de la preservación del espermatozoide, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible causada por la terapia.

Debido a los efectos genotóxicos de la epirubicina, los hombres son avisados de no tener hijos durante y hasta 6 meses después de la suspensión del tratamiento con epirubicina.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se tienen informes de reacciones adversas especiales relacionadas con los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de epirubicina sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria no se ha estudiado sistemáticamente.

Sin embargo, epirubicina puede causar episodios de náuseas y vómitos, que pueden provocar una alteración temporal de la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Los siguientes efectos adversos han sido observados y notificados durante el tratamiento con epirubicina con las siguientes frecuencias: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); muy rara ($\leq 1/10.000$), no conocidos (no puede ser estimado de los datos disponibles).

Es previsible que más del 10% de los pacientes tratados con epirubicina puedan desarrollar efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes son la mielosupresión, efectos secundarios gastrointestinales, anorexia, alopecia e infección.

Clasificación de Organos del Sistema	Frecuencia	Efectos adversos
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección
	No conocidos	Shock séptico, sepsis, neumonía
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Raros	Leucemia linfocítica aguda, Leucemia mielógena aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Mielosupresión (leucopenia, granulocitopenia y neutropenia, anemia y neutropenia febril)
	Poco frecuentes	Trombocitopenia
	No conocidos	Hemorragia e hipoxia tisular como resultado de la mielosupresión.
Trastornos del sistema inmunológico	Raros	Anafilaxis (reacciones anafilácticas/anafilactoides)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia, deshidratación
	Raros	Hiperuricemia (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nerviosos	Raros	Vértigo
Trastornos oculares	No conocidos	Conjuntivitis, queratitis
Trastornos cardiacos	Raros	Fallo cardiaco congestivo,

		(disnea; edema, hepatomegalia, ascitis, edema pulmonar, efusiones pleurales, ritmo de galope) cardiotoxicidad (p.e. anomalías en ECG, arritmias, cardiomiopatía), taquicardia ventricular, bradicardia, bloqueo AV, bloqueo de rama
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos
	Poco frecuentes	Flebitis, tromboflebitis
	No conocidos	Shock, tromboembolismo, Incluyendo embolismo pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Mucositis, esofagitis, estomatitis, vómitos, diarrea, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia (acompañada por ausencia de crecimiento de barba en varones)
	Raros	Urticaria
	No conocidos	Toxicidad local, prurito, picores, cambios en la piel, eritema, rubores, hiperpigmentación de piel y uñas, fotosensibilidad, hipersensibilidad a la piel irradiada (reacción recuerdo de radiación)
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Coloración rojiza de la orina durante 1 ó 2 días después de la administración
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raros	Amenorrea, azoospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuentes	Eritema en el lugar de la perfusión
	Raros	Malestar, astenia, fiebre, escalofríos
Exploraciones complementarias	Raros	Cambios en los niveles de transaminasas
	No conocidos	Caídas asintomáticas en la fracción de eyección ventricular izquierda
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Cistitis química, algunas veces hemorrágica, se ha observado tras la administración intravesical (ver sección 4.4).

Se han administrado con seguridad altas dosis de epirubicina hidrocloreuro en un gran número de pacientes no tratados que presentaban varios tumores sólidos y se observaron reacciones adversas que no difieren de las observadas usando dosis convencionales con la excepción de neutropenia reversible grave (< 500 neutrófilos/mm³ durante < 7 días) la que ocurrió en la mayoría de los pacientes. Sólo en pocos pacientes

fue necesaria la hospitalización y terapia de apoyo debido a las complicaciones infecciosas graves al administrar dosis elevadas.

Administración intravesical

Como solo una pequeña parte del principio activo se reabsorbe tras la instilación intravesical, son raras las reacciones adversas sistémicas así como las reacciones alérgicas. Frecuentemente se han notificado reacciones locales tales como sensación de quemazón y frecuentes micciones (polaquisuria). Se ha notificado ocasionalmente cistitis bacteriana o química (ver sección 4.4.). Estas reacciones adversas son generalmente reversibles.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

La sobredosificación aguda con epirubicina hidrocloreuro podría causar mielosupresión grave a los 10-14 días (principalmente leucopenia y trombocitopenia), efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis) y complicaciones cardíacas (degeneración miocárdica aguda en las 24 horas).

Administración

El objetivo del tratamiento deberá ser de apoyo al paciente durante este período y deberán usarse medidas tales como la administración de antibióticos, transfusión sanguínea y los procedimientos de enfermería de barrera inversa. Se ha observado insuficiencia cardíaca tardía con antraciclinas varios meses (hasta 6 meses después) hasta años después de la terminación del tratamiento (ver sección 4.4). Los pacientes deberán ser monitorizados cuidadosamente. Si aparecen signos de insuficiencia cardíaca, los pacientes deberán ser tratados siguiendo las líneas convencionales.

Tratamiento:

Sintomático.

Epirubicina no puede ser eliminada por diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antraciclinas y sustancias relacionadas Código ATC: L01D B03

Mecanismo de acción

Epirubicina es un antibiótico activo citotóxico del grupo de las antraciclinas.

El mecanismo de acción de la epirubicina está relacionado con su capacidad de unirse al ADN. En estudios de cultivos celulares se ha demostrado una penetración celular rápida, localización en el núcleo e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y mitosis.

Actividad

Epirubicina ha sido probada sobre un amplio espectro de tumores experimentales, incluyendo leucemias L1210 y P388, sarcomas SA180 (formas sólida y ascítica, melanoma B16, carcinoma de mama, carcinoma pulmonar de Lewis y carcinoma de colon 38. También ha demostrado actividad contra los tumores humanos trasplantados en ratones atímicos desnudos (melanoma, carcinomas de mama, pulmonar, prostático y ovárico).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción, Distribución y Biotransformación

En pacientes con una función hepática y renal normal, se observa un patrón tri-exponencial de disminución en el nivel en plasma después de la inyección intravenosa de 60-150 mg/m² del fármaco con una fase inicial muy rápida y una fase terminal lenta con una vida media promedio de unas 40 horas. Estas dosis caen dentro de los límites de linealidad farmacocinética, tanto en función de los valores de aclaramiento plasmático como de la vía metabólica. Entre 60 y 120 mg/m² existe una farmacocinética lineal extensa, 150 mg/ m² es el margen de la linealidad de la dosis. Los metabolitos principales que han sido identificados son: epirubicinol (13-OH epirubicina) y glucuronidos de epirubicina y epirubicinol.

En estudios farmacocinéticos de pacientes con carcinoma in situ de la vesícula, los niveles plasmáticos de epirubicina tras la instilación intravesical son típicamente bajos (< 10 ng/ml), no se puede, por tanto, asumir una resorción sistémica significativa. En pacientes con lesiones de la mucosa de la vesícula (por ejemplo, tumores, cistitis, operaciones quirúrgicas), puede esperarse un incremento en la relación de resorción.

La 4'-O-glucuronidación permite distinguir entre epirubicina y doxorubicina y a ella podría deberse la eliminación más rápida de epirubicina y su menor toxicidad. Los niveles en plasma del metabolito principal, el derivado 13-OH (epirubicinol), son consistentemente inferiores y virtualmente paralelos a los del fármaco inalterado.

Eliminación

La epirubicina se elimina principalmente en el hígado; los altos valores de eliminación en plasma (0,9 l/min) indican que esta eliminación lenta se debe a una extensa distribución en los tejidos. Aproximadamente 9-10% de la dosis administrada se elimina por excreción urinaria en 48 horas.

La ruta principal de eliminación es la excreción biliar, y se recupera un 40% de la dosis administrada en la bilis en 72 horas. El fármaco no atraviesa la barrera hematoencefálica.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Después de la dosificación repetida con epirubicina, se encontró que los órganos diana en ratas, conejos y perros están en el sistema hemolinfopoyético, tracto GI, riñones, hígado y órganos de reproducción. La epirubicina también es cardiotoxica en ratas, conejos y perros.

Como es el caso con otras antraciclinas, la epirubicina es mutagénica, genotóxica, embriotóxica y carcinogénica en ratas.

No se observaron deformaciones en ratas o conejos, pero como con otras antraciclinas y fármacos citotóxicos, la epirubicina debe considerarse potencialmente teratogénica.

En un estudio de tolerancia local en ratas y ratones se demostró que la extravasación de epirubicina causa necrosis tisular.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro sódico

Agua para inyección

Ácido clorhídrico para ajustar el pH

6.2. Incompatibilidades

Deberá evitarse el contacto prolongado con soluciones de pH alcalino ya que causarían la hidrólisis del fármaco; éstas incluyen soluciones que contienen bicarbonato sódico. Sólo deberán usarse los diluyentes indicados en la Sección 6.3.

No deberá mezclarse la inyección o cualquier solución diluida con cualquier otro fármaco. (Se han recibido informes de una incompatibilidad física con heparina).

No deberá mezclarse la epirubicina con otros fármacos.

6.3. Periodo de validez

- a) Vida útil del producto envasado para la venta.

Viales de cristal transparente y ONCO-TAIN®: 3 años

- b) Vida útil del producto después de abrirlo por primera vez.

Durante el uso: El hidrocloreuro de epirubicina 2 mg/ml inyectable puede diluirse más, bajo condiciones asépticas, con glucosa 5% o cloruro de sodio 0,9% y administrarse como una perfusión intravenosa. Cuando se almacena en bolsas de perfusión de PVC, la solución de perfusión es químicamente estable, preparada bajo condiciones completamente controladas asépticamente, durante 14 días a temperatura ambiente o durante 28 días a 2-8°C protegida de la luz. Sin embargo, desde el punto de vista microbiológico, el producto debería usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación y las condiciones previas de uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder de 24 horas a 2 - 8°C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese entre 2°C - 8°C (en nevera)

Conservar el envase en el embalaje exterior para preservarlo de la luz

Para condiciones de almacenaje después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Epirubicina Hispafarma 2 mg/ml solución inyectable se presenta en viales transparentes ONCOTAIN®, conteniendo 5 ml, 25 ml, 50 ml y 100 ml de solución estéril de hidrocloreuro de epirubicina 2 mg/ml.

Envases de 1 vial o 5 viales.

Es posible que no se comercialicen todas las presentaciones.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Epirubicina Hispafarma 2 mg/ml solución inyectable puede diluirse de nuevo con glucosa 5% o cloruro sódico 0,9% y administrarse como una perfusión intravenosa. La solución de perfusión deberá prepararse inmediatamente antes de usarse.

La solución inyectable no contiene conservantes y cualquier porción no usada del vial deberá desecharse inmediatamente.

Directrices para la manipulación segura y la eliminación de agentes anti-neoplásicos:

1. La preparación de una solución de perfusión deberá ser llevada a cabo por personal cualificado bajo condiciones asépticas.
2. La preparación de una solución de perfusión deberá hacerse en un área aséptica designada.
3. Deberán usarse guantes protectores desechables adecuados, gafas de protección, bata y mascarilla.
4. Deberá tenerse cuidado para evitar que el medicamento entre accidentalmente en contacto con los ojos. En caso de contacto con los ojos, lavar abundantemente con agua y/o cloruro sódico al 0,9%. Después acudir al médico para que lo evalúe a nivel clínico.
5. En caso de contacto con la piel, lávese bien el área afectada con agua y jabón o solución de bicarbonato sódico. Sin embargo, no se restriegue la piel usando un cepillo. Lávese siempre las manos después de quitarse los guantes.
6. Los derrames o escapes deberán tratarse con solución de hipoclorito de sodio diluido (1% de cloro disponible), preferentemente empapándolo primero y después lavando con agua. Deberán desecharse todos los materiales de limpieza como se indica a continuación.
7. El personal embarazado no deberá manejar la preparación citotóxica.
8. Deberán tenerse cuidado y precauciones adecuadas al desechar los artículos (jeringas, agujas, etc.) usados para reconstituir y/o diluir los medicamentos citotóxicos. Cualquier producto no usado o material de desecho deberá desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

67.794

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

8 Mayo 2006, Agosto 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2016