

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epirubicina Aurovitas 2 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución inyectable contiene 2 mg de hidrocloreuro de epirubicina.

Un vial de 25 ml de Epirubicina Aurovitas 2 mg/ml solución inyectable EFG contiene 50 mg de hidrocloreuro de epirubicina, equivalentes a 46,75 mg de epirubicina.

Un vial de 50 ml de Epirubicina Aurovitas 2 mg/ml solución inyectable EFG contiene 100 mg de hidrocloreuro de epirubicina, equivalentes a 93,50 mg de epirubicina.

Un vial de 100 ml de Epirubicina Aurovitas 2 mg/ml solución inyectable EFG contiene 200 mg de hidrocloreuro de epirubicina, equivalentes a 187 mg de epirubicina.

Excipiente con efecto conocido: contiene 3,54 mg/ml de sodio (0,154 mmol) (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente de color rojo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Epirubicina se utiliza en el tratamiento de diversas enfermedades neoplásicas, incluyendo:

- Carcinoma de mama.
- Cáncer de ovario avanzado.
- Cáncer gástrico.
- Cáncer de pulmón microcítico.

Se ha demostrado que epirubicina administrada por vía intravesical es beneficiosa en el tratamiento de:

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

4.2. Posología y forma de administración

Hidrocloreuro de epirubicina se administra mediante inyección intravenosa o a través de un catéter intravesical. La vía de administración intravesical es beneficiosa en el tratamiento de tumores vesicales

superficiales, así como en la profilaxis de la recaída de tumores vesicales superficiales con resección transuretral completa. Epirubicina no es activa por vía oral y no debe ser administrada por vía intramuscular ni intratecal.

Administración intravenosa:

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

Se aconseja administrar el medicamento a través de un sistema de perfusión intravenosa (usando solución salina al 0,9% o solución glucosada al 5%), después de comprobar que la aguja está bien insertada en la vena. Para minimizar el riesgo de trombosis o extravasación del medicamento, los tiempos de perfusión habituales oscilan entre 3 y 20 minutos, dependiendo de la dosis y del volumen de la solución a perfundir. No se recomienda la inyección en bolo debido al riesgo de extravasación, que puede producirse por aspiración de la aguja (ver sección 4.4), incluso en presencia de un retorno sanguíneo adecuado.

Dosis convencional

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

Dosis altas

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

Epirubicina a dosis altas se puede usar como agente único en cáncer de pulmón según las siguientes pautas:

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

Ajuste de la dosis

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina: 1,2-3 mg/100 ml o AST entre 2 a 4 veces el límite superior normal) requieren una reducción de la dosis del 50%, mientras que los pacientes con insuficiencia hepática significativa (bilirrubina >3 mg/100 ml o AST >4 veces el límite superior normal) necesitan una reducción de la dosis del 75%.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con epirubicina (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

En vista de la pequeña cantidad de epirubicina que se excreta por vía renal, la insuficiencia renal moderada no parece requerir una reducción de dosis. Aunque se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda reducir las dosis de inicio en aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina sérica >5 mg/100 ml).

Población pediátrica

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

Población de edad avanzada

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

Otras poblaciones especiales

Se recomiendan dosis menores (de 60-75 mg/m² para el tratamiento convencional y de 105-120 mg/m² para pautas de dosis altas) o mayor intervalo de tiempo entre los ciclos para pacientes con insuficiencia funcional de médula ósea debida a una quimioterapia o radioterapia previas o en casos de infiltración neoplásica de la médula ósea (ver sección 4.4).

Administración intravesical:

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

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

- Instilación única: se recomienda una única instilación de 80 a 100 mg inmediatamente después de la resección transuretral.
- Terapia de 4-8 semanas seguida de una instilación mensual: se recomienda una terapia de 8 instilaciones semanales de 50 mg (en 25-50 ml de solución salina) comenzando de 2 a 7 días después de la resección transuretral. En caso de toxicidad local (cistitis química) se aconseja una reducción de la dosis a 30 mg. También se pueden administrar 4 instilaciones semanales de 50 mg, seguidas de 11 instilaciones mensuales de la misma dosis.

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

4.3. Contraindicaciones

Epirubicina está contraindicada en:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a otras antraciclina o antracenodionas.
- Lactancia.

Vía intravenosa:

- Mielosupresión persistente.
- Mielosupresión acusada inducida por el tratamiento previo con otros medicamentos antineoplásicos

- o radioterapia.
- Tratamientos previos con dosis acumuladas máximas de epirubicina y/u otras antraciclinas (p. ej., doxorubicina o daunorubicina) y antracenedionas (ver sección 4.4).
- Antecedentes actuales o previos de deterioro cardíaco, incluyendo:
 - insuficiencia cardíaca de clase funcional IV de la New York Heart Association (NYHA),
 - infarto de miocardio agudo e infarto de miocardio previo con insuficiencia cardíaca residual de clases funcionales III o IV de la NYHA,
 - enfermedad cardíaca inflamatoria aguda,
 - arritmia con graves consecuencias hemodinámicas.
- Angina de pecho inestable.
- Miocardiopatía.
- Infecciones sistémicas agudas.
- Insuficiencia hepática grave.

La administración intravesical de epirubicina está contraindicada en:

- Infecciones del tracto urinario.
- Hematuria.
- Tumores invasivos que han penetrado en la vejiga.
- Problemas de cateterización.
- Inflamación de la vejiga.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Epirubicina sólo se debe administrar bajo la supervisión de un médico cualificado que tenga experiencia en el empleo de terapia citotóxica. Se debe contar con instalaciones diagnósticas y terapéuticas para la supervisión del tratamiento y de las posibles complicaciones debidas a la mielosupresión, en especial después del tratamiento con dosis altas de epirubicina.

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

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

Función cardíaca

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

Acontecimientos precoces (es decir, agudos). La cardiotoxicidad precoz de epirubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías del electrocardiograma (ECG) como cambios en el segmento ST y onda T inespecíficos. También se han notificado taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular y bradicardia, así como bloqueo auriculoventricular y bloqueo de rama. Estos efectos no predicen, normalmente, el desarrollo posterior de cardiotoxicidad

retardada, rara vez tienen importancia clínica y, generalmente, son transitorios, reversibles y no requieren suspender el tratamiento con epirubicina.

Acontecimientos tardíos (es decir, retardados). Aunque la cardiotoxicidad retardada se desarrolla, generalmente, de forma tardía en el transcurso del tratamiento con epirubicina o entre los 2 a 3 meses después de finalizar el tratamiento, también se han notificado acontecimientos posteriormente (varios meses a años después de completar el tratamiento). La aparición de una miocardiopatía retardada se manifiesta por una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) como disnea, edema pulmonar, edema postural, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. La insuficiencia cardíaca congestiva potencialmente mortal es la forma más grave de miocardiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad limitante de la dosis acumulada del fármaco. La insuficiencia cardíaca puede aparecer varias semanas después de la interrupción del tratamiento con epirubicina y puede no responder al tratamiento médico específico.

Al establecer la dosis acumulativa máxima de epirubicina, se debe tener en cuenta cualquier tratamiento concomitante con medicamentos potencialmente cardiotoxicos. Sólo se debe superar una dosis acumulativa de 900 mg/m² con extrema precaución tanto con la dosis convencional como con la dosis alta de epirubicina. Por encima de este nivel, el riesgo de que se produzca insuficiencia cardíaca congestiva irreversible aumenta considerablemente (ver sección 5.1). Se recomienda hacer un ECG antes y después de cada ciclo de tratamiento. Las alteraciones en el trazado del ECG, como el aplanamiento o la inversión de la onda T, la depresión del segmento S-T, o la aparición de arritmias, generalmente transitorias y reversibles, no deben interpretarse necesariamente como indicaciones para interrumpir el tratamiento.

La función cardíaca debe evaluarse antes de que los pacientes se sometan al tratamiento con epirubicina y se debe controlar a lo largo del tratamiento para minimizar el riesgo de que se produzca una insuficiencia cardíaca grave. La cardiomiopatía inducida por antraciclinas está asociada con una reducción persistente del voltaje del QRS, la prolongación más allá de los límites normales del intervalo sistólico (PEP/LVET) y la reducción en la fracción de eyección. Es extremadamente importante la monitorización cardíaca de los pacientes tratados con epirubicina, y se aconseja evaluar la función cardíaca mediante técnicas no invasivas. Los cambios en el electrocardiograma (ECG) pueden ser indicativos de cardiomiopatía inducida por antraciclinas, pero el ECG no es un método sensible ni específico para el seguimiento de la cardiotoxicidad relacionada con antraciclinas.

Se ha observado insuficiencia cardíaca (New York Heart Association [NYHA] clase II-IV) en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con una antraciclina, como epirubicina. Dicha insuficiencia puede ser de moderada a grave y se ha asociado a fallecimiento. Trastuzumab no se debe utilizar en combinación con una antraciclina, como epirubicina, excepto en ensayos clínicos bien controlados con monitorización cardíaca. Los pacientes tratados anteriormente con antraciclinas también tienen riesgo de desarrollar cardiotoxicidad con el tratamiento con trastuzumab, aunque este riesgo es menor que con el uso simultáneo de trastuzumab y antraciclinas.

Dado que la semivida de trastuzumab es variable, la sustancia puede permanecer en la circulación hasta 7 meses. Por lo tanto, cuando sea posible, los médicos deben evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses después de haber finalizado el tratamiento con trastuzumab. En caso de que no sea posible, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con trastuzumab tras el tratamiento con epirubicina, debe tratarse con los medicamentos habituales para estos casos.

El riesgo de insuficiencia cardíaca grave puede reducirse mediante la monitorización regular de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) durante el ciclo del tratamiento, con la interrupción rápida de la administración de epirubicina ante la primera señal de alteración de la función. El método de elección para la evaluación repetida de la función cardíaca es la evaluación de la medida de FEVI por ventriculografía con radionúclidos (gammagrafía cardíaca nuclear o MUGA) o ecocardiografía (ECO). Se recomienda una evaluación cardíaca basal con un ECG y un MUGA o una ECO, especialmente en pacientes con factores de riesgo, para comprobar el aumento de la toxicidad cardíaca. Deben realizarse determinaciones repetidas de MUGA o ECO de la FEVI, en especial con dosis de antraciclina elevadas o acumulativas. La técnica empleada para la evaluación debe ser consistente a lo largo del seguimiento. En pacientes con factores de riesgo, sobre todo, antes del empleo de antraciclinas o antracenodionas, la monitorización de la función cardíaca debe ser muy estricta.

Debido al riesgo de miocardiopatía, una dosis acumulativa de 900 mg/m² de epirubicina sólo se excederá con extrema precaución.

Los factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante del área mediastínica/pericárdica, tratamiento previo con otras antraciclinas o antracenodionas y uso concomitante de otros fármacos con capacidad para suprimir la contractilidad cardíaca o medicamentos cardiotoxicos (por ejemplo, trastuzumab) (ver sección 4.5), con un mayor riesgo en pacientes de edad avanzada.

El control de la función cardíaca debe ser especialmente estricto en los pacientes que reciban altas dosis acumuladas y en los que tienen factores de riesgo. Sin embargo, puede producirse cardiotoxicidad con epirubicina con dosis acumuladas más bajas (<900 mg/m²), haya o no factores de riesgo cardíaco. Es probable que la toxicidad de epirubicina y de otras antraciclinas o antracenodionas sea aditiva. En caso de insuficiencia cardíaca, se debe interrumpir el tratamiento con epirubicina.

Sistema reproductor

Epirubicina puede tener efectos genotóxicos. Por tanto, se debe advertir a los pacientes varones tratados con epirubicina que utilicen métodos anticonceptivos efectivos y, si es apropiado y posible, que soliciten asesoramiento sobre la conservación del esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad producida por el tratamiento con epirubicina.

Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con epirubicina. Los hombres y mujeres tratados con epirubicina deben emplear un método anticonceptivo efectivo. A los pacientes que deseen tener hijos tras la finalización del tratamiento se les debe recomendar que pidan asesoramiento genético cuando corresponda y si está disponible (ver sección 4.6).

Efectos en el lugar de la inyección

Una inyección en un vaso pequeño o inyecciones repetidas en la misma vena pueden causar fleboesclerosis. El cumplimiento de los procedimientos de administración recomendados puede minimizar el riesgo de aparición de flebitis/tromboflebitis en el lugar de la inyección (ver sección 4.2).

Extravasación

La extravasación de epirubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones tisulares graves (formación de vesículas, celulitis grave) y necrosis. Si se producen signos o síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de epirubicina, debe interrumpirse la perfusión del medicamento inmediatamente. Los efectos adversos de la extravasación de las antraciclinas se pueden

prevenir o reducir por el uso inmediato de un tratamiento específico, por ej. dexrazoxano (ver los correspondientes etiquetados para su administración). El dolor del paciente se puede aliviar enfriando la zona y manteniéndola fría, usando de ácido hialurónico y dimetil sulfóxido (DMSO). Se debe hacer un seguimiento estrecho del paciente durante el período de tiempo posterior ya que, tras varias semanas, puede producirse necrosis. Si se produce extravasación, hay que consultar a un cirujano plástico con vistas a una posible escisión.

Toxicidad hematológica

Tal como ocurre con otros agentes citotóxicos, epirubicina puede producir mielosupresión. Durante el tratamiento con epirubicina, deben controlarse cuidadosamente los recuentos de hematíes, leucocitos, neutrófilos y plaquetas, tanto antes como durante cada ciclo de tratamiento. Una leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) dependientes de la dosis y reversibles son las manifestaciones más importantes de la toxicidad hematológica de epirubicina y es la toxicidad aguda limitante de la dosis más común de este medicamento. La leucopenia y la neutropenia generalmente son más graves cuando se utilizan pautas de dosis altas, alcanzando el máximo en la mayoría de los casos entre los días 10 y 14 posteriores a la administración del fármaco; esto suele ser transitorio, volviendo en la mayoría de los casos el día 21 a valores normales en los recuentos de GB/neutrófilos. También puede aparecer trombocitopenia (<100.000 plaquetas/ mm^3) y anemia. Las consecuencias clínicas de una mielosupresión grave incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia secundaria

Se ha notificado la aparición de leucemia secundaria, con o sin una fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo epirubicina. La leucemia secundaria es más frecuente cuando estos medicamentos se administran en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN o en combinación con radioterapia, cuando los pacientes anteriormente han sido tratados intensamente con agentes citotóxicos o cuando las dosis de las antraciclinas se han escalado. Estas leucemias pueden presentar un período de latencia que puede variar entre 1 a 3 años (ver sección 5.1).

Síndrome de lisis tumoral

Al igual que ocurre con otros medicamentos citotóxicos, epirubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del extenso catabolismo de las purinas que acompaña a la rápida lisis de las células neoplásicas producida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral). Por tanto, después del tratamiento inicial deben evaluarse los niveles sanguíneos de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina para que esta situación pueda ser reconocida y tratada de forma adecuada. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las complicaciones potenciales del síndrome de lisis del tumor.

Efectos inmunosupresores/incremento de la susceptibilidad a las infecciones

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas a los pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterápicos, incluyendo epirubicina, puede derivar en infecciones graves o mortales (ver sección 4.5). Debe evitarse la vacunación con vacunas vivas de pacientes en tratamiento con epirubicina. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida.

Gastrointestinal

Epirubicina es emetogénica. La mucositis/estomatitis aparece generalmente poco después de la administración del fármaco y, si es grave, puede progresar en algunos días a ulceraciones en la mucosa. La mayoría de los pacientes se recuperan de este efecto adverso hacia la tercera semana de tratamiento.

Función hepática

Epirubicina se elimina principalmente por el hígado. Antes de iniciar el tratamiento con epirubicina, y si fuera posible, durante el tratamiento, debe evaluarse la función hepática (AST, SGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina sérica total). Los pacientes con función hepática disminuida pueden tener un aclaramiento más lento del fármaco, aumentando la toxicidad general. Para estos pacientes se recomienda una reducción de la dosis (ver sección 4.2 y 5.2). Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con epirubicina (ver sección 4.3).

Función renal

Deben controlarse los niveles de creatinina plasmática periódicamente antes y durante el tratamiento. En pacientes con aumento de creatinina plasmática (>5 mg/dl) se propone una reducción de la dosis (ver sección 4.2).

Otros

Al igual que sucede con otros agentes citotóxicos, con el uso de epirubicina se ha notificado la aparición casual de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolia pulmonar (mortal en algunos casos).

Durante uno o dos días después de la administración, epirubicina puede colorear de rojo la orina.

Advertencias y precauciones adicionales para otras vías de administración

Vía intravesical: la administración de epirubicina puede producir síntomas de cistitis química (como disuria, poliuria, nicturia, estranguria, hematuria, malestar de la vejiga, necrosis de la pared de la vejiga) y contracción de la vejiga. Se debe prestar especial atención a los problemas de cateterización (p.ej., obstrucción uretral debida a masivos tumores intravesicales).

Vía intraarterial: la administración intraarterial de epirubicina (embolización arterial a través de catéter para terapias regionales o localizadas de carcinoma hepatocelular primario o metástasis de hígado) puede producir (en adición a la toxicidad sistémica cualitativamente similar a la observada tras la administración intravenosa de epirubicina) efectos regionales o localizados que incluyen úlceras gastroduodenales (probablemente debidas al reflujo de los fármacos en la arteria gástrica) y el estrechamiento de los conductos biliares debido a colangitis esclerosante inducida por el medicamento. Esta vía de administración puede dar lugar a necrosis extendida del tejido perfundido.

Sodio

Este medicamento contiene 0,154 mmol de sodio (3,54 mg) por ml de solución inyectable, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. Los diferentes tamaños de envase de Epirubicina Aurovitas contienen las siguientes cantidades de sodio:

Vial de 25 ml: este medicamento contiene 88,55 mg de sodio por vial equivalente al 4,43% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Vial de 50 ml: este medicamento contiene 177,1 mg de sodio por vial equivalente al 8,86% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Vial de 100 ml: este medicamento contiene 354,21 mg de sodio por vial equivalente al 17,71% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento se puede preparar para su administración con soluciones que contienen sodio (ver sección 4.2) y se debe considerar en relación con el sodio total de todas las fuentes que se administrará al paciente.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Epirubicina se usa principalmente en combinación con otros citotóxicos. Se puede producir toxicidad aditiva, especialmente con respecto a los efectos en médula ósea/hematológicos y gastrointestinales (ver sección 4.4). El uso de epirubicina en combinación con quimioterapia con otros medicamentos potencialmente cardiotoxicos (por ejemplo, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, cisplatino, taxanos) o radioterapia concomitante (o previa) en el área mediastínica, así como el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (por ejemplo, bloqueantes de los canales de calcio), requiere un control de la función cardíaca a lo largo del tratamiento.

Epirubicina es ampliamente metabolizada por el hígado. Los cambios en la función hepática provocados por los tratamientos concomitantes pueden afectar al metabolismo, la farmacocinética, la eficacia terapéutica y/o la toxicidad de epirubicina (ver sección 4.4).

Las antraciclinas, incluyendo epirubicina, no se deben administrar en combinación con otros medicamentos cardiotoxicos, a menos que la función cardíaca del paciente sea estrechamente controlada. Los pacientes que reciben antraciclinas después de suspender el tratamiento con otros medicamentos cardiotoxicos, especialmente aquellos con semividas prolongadas como trastuzumab, también pueden presentar un aumento del riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La semivida de trastuzumab notificada es variable y puede permanecer en la circulación hasta 7 meses. Por lo tanto, cuando sea posible, los médicos deben evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses después de haber finalizado el tratamiento con trastuzumab. En caso de que no sea posible, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Se debe evitar la vacunación con una vacuna viva en los pacientes que reciben epirubicina. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

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

En un estudio se observó que docetaxel puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de epirubicina cuando se administra inmediatamente después de epirubicina.

La administración conjunta de interferón α_2b puede originar una disminución de la semivida de eliminación terminal y del aclaramiento total de epirubicina.

Cuando paclitaxel se administra antes de epirubicina, puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de epirubicina no modificada y de sus metabolitos (p. ej., epirubicinol), no siendo estos últimos, sin embargo, ni tóxicos ni activos. La administración conjunta de paclitaxel o docetaxel no afectó a la farmacocinética de epirubicina cuando ésta se administró antes del taxano. Un estudio ha mostrado que el aclaramiento de paclitaxel se ve disminuido por epirubicina. Esta combinación se puede utilizar si se emplea una administración escalonada entre los dos medicamentos. La perfusión de epirubicina y paclitaxel se debe realizar con un intervalo de al menos 24 horas entre los 2 medicamentos

La quinina puede acelerar la distribución inicial de epirubicina desde la sangre al interior de los tejidos y puede tener influencia en la división de los glóbulos rojos de epirubicina.

La inducción de las enzimas hepáticas por los barbitúricos puede producir un metabolismo más rápido de epirubicina y, por lo tanto, reducir su actividad.

La administración de 400 mg de cimetidina dos veces al día antes de 100 mg/m² epirubicina cada tres semanas, produjo un aumento del 50% en el AUC de epirubicina y del 41% en el AUC de epirubicinol (en el segundo caso, $p < 0,05$). No se observó una reducción en el AUC de 7-desoxi-doxorubicinol aglicona y en el flujo sanguíneo hepático, por lo que los resultados no pueden explicarse mediante la reducción en la actividad del citocromo P450. Durante el tratamiento con epirubicina debe interrumpirse la cimetidina.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de una alteración importante de la hematopoyesis si se ha seguido un (pre-) tratamiento con medicamentos con influencia sobre la médula ósea (p. ej., medicamentos citostáticos, sulfonamida, cloranfenicol, difenilhidantoína, derivados de la amidopirina, medicamentos antirretrovirales).

En pacientes que estén recibiendo un tratamiento combinado de una antraciclina y dexrazoxano puede producirse un aumento de la inmunosupresión.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas y utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Los datos experimentales en animales sugieren que epirubicina puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver sección 5.3). Si se utiliza epirubicina durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con este medicamento, debe estar informada de los riesgos potenciales para el feto y debe considerarse la posibilidad de asesoramiento genético. No existe información concluyente que indique si epirubicina puede causar teratogénesis. Como en la mayoría de los agentes anticancerígenos, se ha demostrado que epirubicina posee propiedades mutagénicas y carcinogénicas en animales (ver sección 5.3). No existen estudios en mujeres embarazadas. Sólo debe utilizarse epirubicina durante el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Evitar el uso de epirubicina durante el primer trimestre. Los datos en humanos disponibles no establecen la presencia o ausencia de anomalías congénitas importantes y abortos espontáneos relacionados con el uso de epirubicina durante el segundo y tercer trimestre.

Ha habido informes esporádicos de hipocinesia ventricular transitoria fetal y/o neonatal, elevación transitoria de las enzimas cardíacas y muerte fetal por presunta cardiotoxicidad inducida por antraciclinas tras la exposición en el útero a epirubicina en el segundo y/o tercer trimestre (ver sección 4.4). Monitorizar al feto y/o al recién nacido para detectar cardiotoxicidad y realizar pruebas de acuerdo con los estándares locales de atención médica.

Lactancia

Se desconoce si epirubicina se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos, incluyendo otras antraciclinas, se eliminan en la leche humana y dadas las potenciales reacciones adversas graves que

epirubicina puede producir en niños lactantes, las madres deben interrumpir la lactancia antes de utilizar este medicamento y durante al menos 7 días después de la última dosis.

Fertilidad

No se dispone de información concluyente que indique si epirubicina puede afectar de manera adversa a la fertilidad humana.

Epirubicina puede inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos. Los hombres sometidos a tratamiento con epirubicina deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos y si es apropiado y está disponible, pedir consejo sobre la conservación de esperma por la posibilidad de una esterilidad irreversible debida al tratamiento.

Tanto los hombres como las mujeres tratados con epirubicina deben ser informados sobre el riesgo potencial de efectos adversos sobre la reproducción.

Epirubicina puede producir amenorrea o menopausia prematura en mujeres premenopáusicas.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento y que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 6,5 meses después de la última dosis.

Se debe advertir a los hombres en tratamiento con epirubicina que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 3,5 meses después de la última dosis.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de epirubicina sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. 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

Se han hecho numerosos ensayos clínicos con epirubicina, administrada tanto a dosis convencionales como a altas dosis, en diferentes indicaciones.

Las reacciones adversas graves recogidas durante los ensayos clínicos están recogidas en la siguiente tabla. También se incluye la información recogida durante la vigilancia postcomercialización.

Durante el tratamiento con epirubicina se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($\leq 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección, conjuntivitis		Sepsis*, neumonía*			Shock séptico, celulitis

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, granulocitopenia, neutropenia febril					
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica ^{¶*} , hipersensibilidad [§]		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Apetito disminuido, deshidratación [*]		Hiperuricemia [*]		
Trastornos oculares	Queratitis					
Trastornos cardíacos		Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama bilateral, bradicardia, Insuficiencia cardíaca congestiva ^a		Cardiotoxicidad ^{ll}		
Trastornos vasculares	Sofocos, flebitis [*]	Hemorragia [*] , rubefacción	Embolismo, embolia arterial [*] , tromboflebitis			Shock [*] , fleboesclerosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar [*]			Hipoxia ^o

Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, estomatitis, inflamación de la mucosa, diarrea	Esofagitis, dolor gastrointestinal*, erosión gastrointestinal*, úlcera gastrointestinal	Hemorragia gastrointestinal*			Molestia abdominal, pigmentación bucal*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, toxicidad cutánea	Erupción, prurito, pigmentación ungueal*, trastorno de la piel, hiperpigmentación de la piel*	Urticaria*, eritema*			Fotosensibilización*
Trastornos renales y urinarios	Cromaturia (coloración roja de la orina durante 1 ó 2 después de la administración)	Micción frecuente [§]				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea			Azoospermia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar, pirexia*	Escalofríos*, eritema en la zona de perfusión	Astenia			Necrosis del tejido blando ^ε , dolor
Trastornos del sistema nervioso		Sensación de ardor [§]		Mareos		
Exploraciones complementarias	Transaminasas anormales	Fracción de eyección disminuida				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Cistitis química ^{§*}					Fenómeno de rellamada ^{Δ*}

- ^o Como resultado de mielosupresión.
- [¶] Incluyendo erupción cutánea, picazón, fiebre, escalofríos.
- ^{||} Por ejemplo, anomalías del ECG, arritmias, cardiomiopatía.
- ^a Disnea; edema, hepatomegalia, ascitis, edema pulmonar, derrames pleurales, ritmo de galope se mencionan junto con esta RA.
- ^ε Después de una inyección paravenosa accidental.
- [§] Después de la administración intravesical.
- ^Δ Hipersensibilidad de la piel irradiada (fenómeno de rellamada).
- ^{*} Reacciones adversas identificadas durante la postcomercialización.

Administración intravesical:

Dado que después de la instilación intravesical solamente se reabsorbe una pequeña cantidad del principio activo, son raras las reacciones adversas medicamentosas sistémicas graves, así como las reacciones alérgicas. Se han notificado con frecuencia reacciones locales como sensación de quemazón y vaciado frecuente (micción frecuente). Se ha observado ocasionalmente cistitis química o bacteriana (ver sección 4.4). Estas reacciones adversas son, en su mayoría, reversibles.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Una sobredosis aguda de epirubicina dará lugar a mielosupresión grave (principalmente leucopenia y trombocitopenia) en 10-14 días, efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis) y complicaciones cardíacas agudas. Se ha observado insuficiencia cardíaca tardía con antraciclina varios meses a años después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.4). Se debe controlar a los pacientes de forma rigurosa y, si se producen signos de insuficiencia cardíaca, se debe tratar a los pacientes de acuerdo con las pautas convencionales.

Tratamiento:

Sintomático. El objetivo del tratamiento debe ser de apoyo al paciente durante este período, debiendo emplearse medidas como antibióticos y transfusiones sanguíneas, así como procedimientos de enfermería de barrera inversa. Epirubicina no se puede eliminar por diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas. Antraciclina y sustancias relacionadas, Código ATC: L01D B03.

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

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

Se ha demostrado la actividad de epirubicina 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 frente a tumores humanos trasplantados a ratones atímicos desnudos (melanoma, carcinomas de mama, pulmonar, prostático y ovárico).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En pacientes con una función hepática y renal normales, se observa un patrón triexponencial de disminución en el nivel en plasma tras la inyección intravenosa de 60-150 mg/m² del medicamento, con una fase inicial muy rápida y una fase terminal lenta con una semivida promedio de unas 40 horas. Estas dosis están 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 hay una farmacocinética lineal extensa; 150 mg/m² es el límite de linealidad de la dosis. Los metabolitos principales identificados son: epirubicinol (13-OH epirubicina) y glucurónidos de epirubicina y epirubicinol.

En un estudio farmacocinético de pacientes con carcinoma in situ de vejiga, los niveles plasmáticos de epirubicina tras la administración intravesical son característicamente bajos (<10 ng/ml). Por tanto, no se puede asumir una resorción sistémica significativa. En pacientes con lesiones en la mucosa vesical (p. ej., tumores, cistitis, cirugía), puede esperarse un incremento en la tasa de resorción.

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

Epirubicina se elimina principalmente en el hígado; los altos valores de aclaramiento plasmático (0,9 l/min) indican que la eliminación lenta se debe a una amplia distribución tisular. Aproximadamente un 9-10% de la dosis administrada se elimina por excreción urinaria en 48 horas.

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

Distribución

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

Biotransformación

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

- (1) reducción del grupo ceto C-13 con formación del derivado 13(S)-dihidro, epirubicinol.
- (2) conjugación tanto del medicamento no modificado como del epirubicinol con ácido glucurónico.
- (3) pérdida del residuo de amino azúcar a través de un proceso de hidrólisis con formación de agliconas de doxorubicina y doxorubicinol.
- (4) pérdida del residuo de amino azúcar a través de un proceso redox con formación de la aglicona 7-desoxi-doxorubicina y la aglicona 7-desoxi-doxorubicinol.

Eliminación

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

El medicamento no cruza la barrera hematoencefálica. Cuando epirubicina se administra por vía intravesical, la absorción sistémica es mínima.

La glucuronoconjugación de epirubicina y epirubicinol actúa como una vía metabólica adicional. Esto podría explicar la eliminación más rápida de epirubicina en comparación con doxorubicina.

Para dosis normales de 70 mg/m² en monoterapia, los niveles plasmáticos siguen una curva exponencial que al cabo de 48 horas desciende desde un máximo de 2.000 ng/ml a 5 ng/ml. No se encontró una correlación directa entre estos niveles plasmáticos y los efectos observados. Después de la administración intravesical, la absorción sistémica es muy baja: las concentraciones plasmáticas de epirubicina después de la instilación en la vejiga están muy cerca de los límites de detección (0,5 ng de epirubicina/ml) y son insignificantes.

Datos de farmacocinética/farmacodinamia

Poblaciones especiales

Alteración hepática

Epirubicina se elimina tanto por metabolismo hepático como por excreción biliar y el aclaramiento está reducido en pacientes con disfunción hepática. En un estudio sobre el efecto de la disfunción hepática, los pacientes con tumores sólidos se clasificaron en tres grupos. Los pacientes del Grupo 1 (n=22) tenían valores séricos de AST (GOT) por encima del límite superior normal (mediana: 93 UI/l) y niveles séricos normales de bilirrubina (mediana: 0,5 mg/100 ml) y se les administró hidrocóloruro de epirubicina en dosis de 12,5 a 90 mg/m². Los pacientes del Grupo 2 tenían alteraciones tanto de los niveles séricos de AST (mediana: 175 UI/l) como de bilirrubina (mediana: 2,7 mg/100 ml) y fueron tratados con una dosis de hidrocóloruro de epirubicina de 25 mg/m² (n=8). Su farmacocinética se comparó con la de los pacientes que tenían valores séricos normales de AST y bilirrubina, que recibieron hidrocóloruro de epirubicina en dosis

de 12,5 a 120 mg/m². La mediana del aclaramiento plasmático de hidroclicloruro de epirubicina se redujo en comparación con la de los pacientes que tenían función hepática normal en alrededor del 30% en los pacientes del Grupo 1 y en el 50% en los pacientes del Grupo 2. No se han evaluado pacientes con insuficiencia hepática más grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

No se observaron alteraciones significativas en la farmacocinética de hidroclicloruro de epirubicina o de su metabolito principal (epirubicinol), en pacientes con creatinina sérica <5 mg/100 ml. Se ha observado una reducción del 50% en el aclaramiento plasmático en 4 pacientes con una creatinina sérica ≥5 mg/100 ml (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Tras la administración de dosis repetidas de epirubicina, se observó que los órganos diana en ratas, conejos y perros fueron el sistema hemolinfopoyético, tracto gastrointestinal, riñones, hígado y órganos reproductores. Epirubicina también fue cardiotóxica en ratas, conejos y perros.

Se observaron con frecuencia miocardiopatías que producían insuficiencia cardíaca congestiva. Epirubicina fue embriotóxica y teratogénica cuando se administró durante el período de organogénesis en ratas gestantes, y se observó una mayor incidencia de anomalías viscerales. Epirubicina fue tóxica para los órganos reproductores masculinos en los estudios con animales, produciendo disminuciones en el tamaño/peso de los testículos y/o epidídimos, y redujo la espermatogénesis. En las hembras, epirubicina causó alteraciones graves en los ovarios y útero de las ratas y atrofia uterina en ratas y perras. Se produjo toxicidad para la reproducción en animales cuando se administró epirubicina en dosis inferiores a las dosis recomendadas para humanos en función de la superficie corporal.

Epirubicina fue genotóxica en una batería de pruebas *in vitro* e *in vivo*. Se observó un aumento en la incidencia de tumores mamarios en ratas después de dosis intravenosas únicas o repetidas de epirubicina.

Al igual que otras antraciclina, epirubicina es mutagénica, genotóxica, embriotóxica y carcinogénica en ratas.

No se observaron malformaciones en ratas ni en conejos, pero al igual que ocurre con otras antraciclina y medicamentos citotóxicos, debe considerarse a epirubicina como potencialmente teratogénica.

Un estudio de tolerancia local en ratas y ratones mostró que la extravasación de epirubicina produce necrosis tisular.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Se debe evitar el contacto prolongado con soluciones de pH alcalino (incluyendo soluciones que contienen bicarbonatos) ya que producen la hidrólisis del medicamento. Sólo se deben usar los diluyentes indicados en la sección 6.6.

No deben mezclarse ni la solución inyectable ni cualquier solución diluida con ningún otro medicamento. Se ha notificado incompatibilidad física con heparina.

Epirubicina no se debe mezclar con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

Periodo de validez del medicamento en el envase comercial:

3 años.

Periodo de validez tras la primera apertura del envase:

Los viales son de un solo uso y cualquier cantidad no utilizada se debe desechar tras su uso. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente tras realizar la primera punción del tapón de goma. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario.

Periodo de validez tras la dilución de la solución inyectable:

El producto se debe utilizar inmediatamente tras realizar la primera punción del tapón de goma. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Para las condiciones de conservación después de la primera apertura del envase y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

Conservar el vial en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio (tipo I) con tapón de goma de bromobutilo y cápsula metálica (aluminio) con disco de polipropileno. El vial de Epirubicina Aurovitas 2 mg/ml solución inyectable EFG se acondiciona con o sin cubierta de plástico protectora.

Tamaños de envase:

1 vial de 25 ml (50 mg/25 ml)

1 vial de 50 ml (100 mg/50 ml)

1 vial de 100 ml (200 mg/100 ml)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Administración intravenosa: se aconseja administrar Epirubicina Aurovitas 2 mg/ml solución inyectable EFG a través del tubo de una perfusión salina intravenosa en flujo uniforme (ver sección 4.2).

Administración intravesical: Epirubicina Aurovitas 2 mg/ml solución inyectable EFG debe diluirse en agua para preparaciones inyectables estéril o en una solución salina estéril al 0,9% antes de su administración (ver sección 4.2).

La solución inyectable no contiene conservantes y la cantidad del vial no utilizada se debe desechar inmediatamente.

Directrices para la manipulación y eliminación segura de medicamentos antineoplásicos:

1. La preparación de una solución para perfusión debe ser llevada a cabo por personal cualificado, bajo condiciones asépticas.
2. La preparación de una solución para perfusión se debe hacer en un área aséptica destinada a ello.
3. Se deben usar guantes protectores desechables, gafas de protección, bata y mascarilla adecuados.
4. Se debe tener precaución para evitar que el medicamento entre en contacto con los ojos accidentalmente. En caso de contacto con los ojos, lavar abundantemente con agua y/o solución de cloruro de sodio al 0,9%. Después acuda al médico para que lo evalúe a nivel clínico.
5. En caso de contacto con la piel, lavar bien el área afectada con agua y jabón o con solución de bicarbonato de sodio. Sin embargo, no se restriegue la piel usando un cepillo. Lávese siempre las manos después de quitarse los guantes.
6. Los derrames o escapes deben tratarse con una solución de hipoclorito de sodio diluido (1% de cloro disponible), preferentemente empapándolo primero y después lavándolo con agua. Se deben desechar todos los materiales de limpieza según se describe a continuación.
7. Las mujeres del personal que estén embarazadas no deben manejar la preparación citotóxica.
8. Debe tenerse cuidado y adoptar las precauciones adecuadas al desechar el material (jeringas, agujas etc.) usado para reconstituir y/o diluir los medicamentos citotóxicos. La eliminación del medicamento no utilizado o del material de desecho se realizará de acuerdo con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana, FRN 1914
Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.523

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

Fecha de la primera autorización: diciembre 2009

Fecha de la renovación de la autorización: junio 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).