

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epirubicina Accord 2 mg/ml solución inyectable o para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 2 mg de hidrocloreuro de epirubicina.

Cada vial de 5 ml contiene 10 mg de hidrocloreuro de epirubicina.

Cada vial de 10 ml contiene 20 mg de hidrocloreuro de epirubicina.

Cada vial de 25 ml contiene 50 mg de hidrocloreuro de epirubicina.

Cada vial de 50 ml contiene 100 mg de hidrocloreuro de epirubicina.

Cada vial de 100 ml contiene 200 mg de hidrocloreuro de epirubicina.

Excipiente: contiene 3,54 mg/ml de sodio (0,154 mmol).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o para perfusión

Solución roja transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- Carcinoma de mama.
- Carcinoma gástrico.
- Carcinoma de ovario avanzado.
- Cáncer de pulmón de células pequeñas.

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Epirubicina no está recomendada para uso en niños debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Dosis convencional

Régimen de dosificación para dosis convencionales

Cuando se emplea epirubicina como agente único, la dosis recomendada en adultos es 60-90 mg/m² de superficie corporal para inyectarse por vía intravenosa durante de 5 a 10 minutos cada 21 días, dependiendo de las condiciones de la sangre y de la médula ósea.

Si se producen signos de toxicidad, incluida neutropenia grave/ fiebre neutropénica y trombocitopenia (que podrían persistir hasta el día 21), es posible que sea necesario modificar la dosis o posponer la dosis siguiente.

Dosis elevada

Régimen de dosificación para dosis elevadas

Cáncer de pulmón

Epirubicina como agente único en el tratamiento de cáncer de pulmón con dosis elevadas deberá administrarse bajo los regímenes siguientes:

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

El medicamento debe administrarse como un bolo intravenoso durante 5-10 minutos o como una perfusión durante un máximo de 30 minutos.

Cáncer de mama

En el tratamiento adyuvante de cáncer de mama inicial con nódulos linfáticos positivos, las dosis recomendadas varían desde 100 mg/m² a 120 mg/m² administradas cada 3-4 semanas.

Se recomiendan dosis más bajas (60-75 mg/m² o 105-120 mg/m² en el régimen de dosificación para dosis elevadas) en aquellos pacientes donde las reservas de la médula ósea se hayan reducido debido a quimioterapia y/o radioterapia previas, por la edad, o por infiltración neoplásica de la médula ósea. La dosis total por ciclo puede dividirse entre 2-3 días consecutivos.

Generalmente se usan las siguientes dosis de epirubicina en monoterapia y en quimioterapia de combinación para varios tumores, según se muestra a continuación:

Tipo de cáncer	Dosis de epirubicina (mg/m ²) ^a	
	Monoterapia	Terapia de combinación
Cáncer ovárico	60-90	50-100 ^b
Cáncer gástrico	60-90	50
Cáncer pulmonar de células pequeñas (SCLC)	120	120 ^b
Cáncer de vejiga	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	
Cáncer de mama		100-120 ^c

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

^b Si se usa en combinación con otros medicamentos contra el cáncer, las dosis deben reducirse adecuadamente.

^c Se recomiendan dosis más bajas (60-75 mg/m² o 105-120 mg/m² en regímenes de dosis altas) para pacientes con función reducida de la médula ósea.

Cáncer de vejiga

La epirubicina se puede administrar por vía intravesical para el tratamiento del cáncer de vejiga superficial y el carcinoma in situ. No se debe utilizar de esta forma para el tratamiento de tumores invasivos que han penetrado la pared de la vejiga, en los que es más adecuada la terapia sistémica o la cirugía. La epirubicina también se ha utilizado con éxito por vía intravesical como agente profiláctico después de la resección transuretral de tumores superficiales para prevenir las recurrencias.

En el tratamiento del carcinoma papilar de células transicionales no invasivo se recomiendan instilaciones intravesicales de 50 mg (en 25-50 ml de solución salina o agua destilada estéril) una vez a la semana

durante ocho semanas; en caso de toxicidad local (cistitis química), la dosis unitaria debe reducirse a 30 mg.

En el tratamiento del carcinoma in situ, la dosis puede aumentarse a 80 mg según la tolerabilidad individual.

En la profilaxis de recaídas tras resección transuretral de tumores superficiales, se recomiendan instilaciones intravesicales de 50 mg una vez a la semana durante cuatro semanas, seguidas de instilaciones mensuales a la misma dosis durante once meses.

Función hepática reducida

La vía de eliminación del medicamento más importante es el sistema hepatobiliar, con el fin de evitar toxicidad global se recomienda una reducción de la dosis de epirubicina en pacientes que tengan trastornos de la función hepática.

En términos generales, cuando los niveles de bilirrubina en sangre están entre 1,4 y 3 mg/100 ml y la retención de bromosulfoftaleína (BSF) es del 9 al 15 %, se recomienda la mitad de la dosis normal del medicamento.

Bilirrubina sérica	AST*	Reducción de la dosis
1,4 – 3 mg/100 ml		50%
> 3 mg/100 ml	> 4 veces al límite normal superior	75%

*AST – aspartato aminotransferasa

Si los niveles de bilirrubina y la retención de BSF son aún mayores, se recomienda una cuarta parte de la dosis normal.

Función renal reducida

Parece que en caso de reducción moderada de la función renal no es necesario reducir la dosis, ya que sólo se excreta una pequeña cantidad de epirubicina por esta vía. La reducción de la dosis se debe considerar en pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina sérica >450µmol/l).

Método de administración

La epirubicina es solo para uso intravenoso o intravesical.

Administración intravenosa

Se aconseja administrar epirubicina usando el tubo de una perfusión intravenosa de solución salina en flujo uniforme después de verificar que la cánula está colocada correctamente en la vena. Deberá tenerse cuidado en evitar la extravasación (ver sección 4.4). En caso de extravasación, la administración deberá interrumpirse inmediatamente.

Es aconsejable realizar la administración intravenosa durante 5-10 minutos. Esta técnica reduce el riesgo de extravasación del fármaco y asegura el lavado de la vena al final de la administración.

En caso de extravasación de epirubicina durante la administración, existe riesgo de lesiones tisulares, incluida necrosis.

La esclerosis venosa puede ocurrir cuando la inyección se administra en vasos pequeños o se repite en la misma vena.

Administración intravesical

La epirubicina para instilación mediante catéter debe mantenerse in situ durante una hora. Se debe indicar al paciente que no beba ningún líquido en las 12 horas previas a la instilación. Durante la instilación, puede ser aconsejable rotar la pelvis del paciente para asegurar un contacto más amplio de la solución con la mucosa de la vejiga.

TABLA DE DILUCIÓN PARA LAS SOLUCIONES DE INSTILACIÓN VESICAL

Dosis requerida de epirubicina	Volumen de hidrocloreto de epirubicina 2 mg/ml solución inyectable	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

4.3. Contraindicaciones

Epirubicina está contraindicada en:

- Pacientes que han demostrado hipersensibilidad al principio activo a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a otras antraciclinas o antracenediones.
- Lactancia.

Uso intravenoso

- Pacientes con mielosupresión persistente
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia miocárdica grave
- Infarto de miocardio reciente
- Arritmias graves
- Tratamientos previos con dosis acumuladas máximas de epirubicina y/o otras antraciclinas y antracenediones (ver la sección 4.4)
- Pacientes con infecciones sistémicas agudas
- Angina de pecho inestable
- Cardiomiopatía

Uso intravesical

- Infecciones del tracto urinario.
- Tumores invasivos de vejiga.
- Problemas de cateterización.
- Inflamación de la vejiga

Hematuria

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Hidrocloreto de epirubicina debe administrarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el empleo de terapias citotóxicas.

Antes de iniciar el tratamiento con hidrocloreto de epirubicina, los pacientes deben recuperarse de la toxicidad aguda de la terapia citotóxica previa (como estomatitis, mucositis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas).

Aunque el tratamiento con dosis elevadas de hidrocloreto de epirubicina (por ejemplo, ≥ 90 mg/m² cada 3 o 4 semanas) provoca efectos no deseados que generalmente son similares a los observados a dosis estándar (< 90 mg/m² cada 3 a 4 semanas), la neutropenia y la estomatitis/mucositis pueden ser más graves. El tratamiento con altas dosis de hidrocloreto de epirubicina requiere una atención especial debido a las posibles complicaciones derivadas de la mielosupresión grave.

Función cardíaca - La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas que puede manifestarse a través de eventos agudos o diferidos.

Toxicidad aguda. La cardiotoxicidad precoz de hidroclicloruro de epirubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías del ECG, como cambios inespecíficos en la onda ST-T. También se han descrito taquiarritmias, incluidas las contracciones ventriculares prematuras, la taquicardia ventricular y la bradicardia, así como bloqueo auriculoventricular y de rama. Estos efectos no suelen predecir el desarrollo subsiguiente de cardiotoxicidad tardía, raramente tienen importancia clínica y en general no requieren la suspensión del tratamiento con hidroclicloruro de epirubicina. **Toxicidad diferida.** La cardiotoxicidad tardía suele desarrollarse bien avanzado el tratamiento con hidroclicloruro de epirubicina o de 2 a 3 meses después de la finalización del tratamiento, pero también se han descrito episodios posteriores (varios meses o años tras la finalización del tratamiento). La miocardiopatía tardía se manifiesta a través de una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. La ICC potencialmente mortal es la forma más grave de miocardiopatía inducida por antraciclina y representa la toxicidad limitante de la dosis acumulada del fármaco.

El riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva aumenta rápidamente con dosis acumuladas totales crecientes de hidroclicloruro de epirubicina por encima de 900 mg/m²; esta dosis acumulada sólo debe excederse con la máxima precaución (ver sección 5.1).

La función cardíaca debe evaluarse antes de iniciar el tratamiento con hidroclicloruro de epirubicina y la monitorización cardíaca de los pacientes que reciben tratamiento con epirubicina es muy importante para minimizar el riesgo de daño cardíaco grave. Es aconsejable evaluar la función cardíaca mediante técnicas no invasivas. Los cambios en el electrocardiograma (ECG) pueden ser indicativos de miocardiopatía inducida por antraciclina, pero el ECG no es un método sensible o específico para el seguimiento de la cardiotoxicidad relacionada con las antraciclina. El riesgo de deterioro cardíaco grave puede reducirse mediante la monitorización regular de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) durante el curso del tratamiento con la interrupción inmediata de la epirubicina al primer signo de deterioro de la función. El método preferido para la evaluación repetida de la función cardíaca es la evaluación de la FEVI medida mediante angiografía con radionúclidos multigated (MUGA) o ecocardiografía (ECO). Se recomienda una evaluación cardíaca inicial con un ECG y una exploración MUGA o un ECO, especialmente en pacientes con factores de riesgo de aumento de la toxicidad cardíaca. Se deben realizar determinaciones repetidas de la FEVI mediante MUGA o ECHO, en particular con dosis acumuladas más altas de antraciclina. La técnica utilizada para la evaluación debe ser consistente a lo largo del seguimiento. En pacientes con factores de riesgo, en particular el uso previo de antraciclina o antracenediona, el control de la función cardíaca debe ser particularmente estricto.

En vista del riesgo de miocardiopatía, sólo deben administrarse dosis que superen una dosis acumulada de 900 mg/m² de hidroclicloruro de epirubicina con la máxima precaución.

Los factores de riesgo de toxicidad cardíaca incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o radioterapia concomitante en la zona mediastínica/pericárdica, tratamiento previo con otras antraciclina o antracenedonas, uso concomitante de otros fármacos con capacidad de suprimir la contractilidad cardíaca o fármacos cardiotóxicos (p. ej., trastuzumab) (ver sección 4.5). El riesgo de toxicidad cardíaca también aumenta en la población de edad avanzada.

Se han observado casos de insuficiencia cardíaca (de clase funcional II-IV conforme a la New York Heart Association [NYHA]) en pacientes sometidos a tratamiento con trastuzumab en monoterapia o en combinación con antraciclina, como hidroclicloruro de epirubicina. Dicha insuficiencia puede ser de moderada a grave y se ha asociado a fallecimientos.

No debe administrarse trastuzumab junto a antraciclina como la epirubicina, salvo en ensayos clínicos bien controlados en los que se realice un seguimiento de la función cardíaca. Los pacientes que han recibido previamente antraciclina también corren riesgo de cardiotoxicidad con el tratamiento con trastuzumab, aunque el riesgo es menor que con el uso concomitante de trastuzumab y antraciclina.

Se ha informado de que el trastuzumab tiene una vida media variable. El trastuzumab puede permanecer en el torrente sanguíneo hasta siete meses después de la interrupción del tratamiento. Los pacientes que reciben antraciclinas, como la epirubicina, pueden tener un mayor riesgo de cardiotoxicidad después de la interrupción del tratamiento con trastuzumab. Siempre que sea posible, el médico debe evitar tratamientos basados en antraciclinas hasta siete meses después de finalizar el tratamiento con trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas como la epirubicina, se debe controlar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Si se desarrollan síntomas de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con trastuzumab, después del tratamiento con hidroclicloruro de epirubicina, éstos deben tratarse con el tratamiento médico estándar.

Se debe controlar cuidadosamente la función cardíaca en pacientes que toman dosis acumulativas altas y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, puede producirse cardiotoxicidad con hidroclicloruro de epirubicina con dosis acumulativas más bajas en presencia o ausencia de factores de riesgo de toxicidad cardíaca.

Se han notificado casos esporádicos de eventos cardiotoxicos fetales/neonatales, incluida la muerte fetal, tras la exposición intrauterina a epirubicina (ver sección 4.6).

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

Toxicidad hematológica - Al igual que otros agentes citotóxicos, epirubicina puede producir mielosupresión. Antes y durante cada ciclo de tratamiento con epirubicina se debe evaluar el perfil sanguíneo, incluido el recuento diferencial de leucocitos. La toxicidad sanguínea se manifiesta principalmente como leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversible y dependiente de la dosis, que representan las manifestaciones más comunes de las toxicidades agudas limitantes de la dosis de este medicamento. La leucopenia y la neutropenia suelen ser más graves con dosis altas de tratamiento, y el punto más bajo se produce en la mayoría de los casos entre el décimo y el decimocuarto día tras la administración del fármaco; generalmente es transitorio y el recuento de leucocitos y neutrófilos vuelve a la normalidad en un plazo de 21 días. También pueden producirse trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave son: fiebre, infección, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular, o muerte.

Leucemia secundaria – Se ha notificado leucemia secundaria, con o sin 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, en combinación con radioterapia, en pacientes tratados previamente de forma intensiva con citotóxicos, o cuando se ha aumentado la dosis de antraciclinas. Estas leucemias pueden tener un periodo de latencia que varía entre uno y tres años (Ver sección 5.1).

Tracto gastrointestinal - El hidroclicloruro de epirubicina induce el vómito. La mucositis/estomatitis aparece generalmente pronto después de la administración del medicamento y, en casos graves, puede progresar en pocos días a ulceración de las membranas mucosas. En la mayoría de los pacientes la recuperación de estos efectos adversos ocurre en la tercera semana de tratamiento.

Función hepática - La principal vía de eliminación del hidroclicloruro de epirubicina es el sistema hepatobiliar. Antes de iniciar el tratamiento con epirubicina y durante el mismo, se debe evaluar la función hepática (SGOT, SGT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina) (ver sección 4.2). Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina o AST pueden experimentar un aclaramiento más lento del fármaco con un aumento de la toxicidad global. Se recomiendan dosis más bajas para estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2). Los pacientes con daño hepático grave no deben tomar hidroclicloruro de epirubicina (ver sección 4.3).

Función renal - Deberá evaluarse la creatinina sérica antes y durante el tratamiento. Será necesario un ajuste de dosis en pacientes con creatinina sérica > 5mg/dl (ver sección 4.2).

Efectos en el lugar de la inyección - Puede producirse fleboesclerosis por una inyección en un vaso pequeño o por inyecciones repetidas en la misma vena. El seguimiento de los procedimientos de administración recomendados puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el lugar de la inyección (ver sección 4.2).

Extravasación - La extravasación de hidroclicloruro de epirubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones titulares graves (vesicación, celulitis grave) y necrosis. Si se produjeran signos o síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de hidroclicloruro de epirubicina, debe interrumpirse inmediatamente la perfusión del medicamento. Los efectos adversos de la extravasación de antraciclina se pueden prevenir o reducir recurriendo de inmediato a un tratamiento específico, por ejemplo, dexrazoxano (consultar las fichas técnicas correspondientes para su administración). El dolor del paciente se puede aliviar enfriando la zona y manteniéndola fría con ácido hialurónico y dimetil sulfóxido (DMSO). Debe controlarse estrechamente al paciente durante un tiempo después, ya que varias semanas después de que se produzca la extravasación se puede producir necrosis. Para una posible escisión deberá consultarse con un cirujano plástico.

Otros - Al igual que con otros agentes citotóxicos, ha habido notificaciones de tromboflebitis y tromboembolismo, incluyendo embolismo pulmonar (en algunos casos fatal) con el uso de hidroclicloruro de epirubicina.

Síndrome de lisis tumoral - Hidroclicloruro de epirubicina puede causar hiperuricemia como consecuencia del catabolismo extensivo de purina como resultado de una rápida lisis de las células neoplásicas (síndrome de lisis tumoral). Deben comprobarse los niveles sanguíneos de ácido úrico, potasio, fosfato cálcico y creatinina después de comenzar el tratamiento. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir el ácido úrico en sangre pueden minimizar las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Efectos inmunosupresores/aumento de sensibilidad a infecciones - La administración de vacunas vivas o vacunas vivas-atenuadas en pacientes inmunosuprimidos por agentes quimioterápicos, incluyendo el hidroclicloruro de epirubicina, puede provocar infecciones graves o fatales (ver sección 4.5).

No se deben administrar vacunas vivas a los pacientes sometidos a un tratamiento con hidroclicloruro de epirubicina. Pueden administrarse vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida.

Sistema reproductor - Hidroclicloruro de epirubicina puede producir genotoxicidad. Los hombres y mujeres tratados con hidroclicloruro de epirubicina deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con epirubicina y durante un período determinado después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.6). Si es apropiado y posible, los pacientes que deseen tener hijos después de la finalización del tratamiento deben solicitar una consulta genética.

Vía intravesical - La administración de hidroclicloruro de epirubicina puede producir síntomas de cistitis química (tales como disuria, poliuria, nocturia, estranguria, hematuria, malestar vesical, necrosis de la pared de la vejiga) y constricción vesical. Se requiere atención especial por si surgen problemas de cateterización (por ejemplo obstrucción uretral por tumores masivos intravesicales).

Vía intraarterial - La administración intraarterial de hidroclicloruro de epirubicina (embolización arterial transcáteter para tratamientos regionales o localizados de carcinoma hepatocelular primario o metástasis hepática) puede producir (además de la toxicidad sistémica cualitativamente similar observada después de la administración intravenosa de hidroclicloruro de epirubicina) efectos regionales o localizados que incluyen úlceras gastroduodenales (probablemente debidas al reflujo de medicamentos en la arteria gástrica) y estrechamiento de los conductos biliares por colangitis esclerosante inducida por medicamentos. Esta vía de administración puede producir necrosis diseminada en el tejido perfundido.

Advertencias sobre excipientes

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El hidrocloreto de epirubicina también se puede usar en combinación con otros agentes quimioterápicos anticáncer. La toxicidad acumulativa se puede manifestar con efectos en médula ósea/sangre y gastrointestinales (ver sección 4.4). El uso de hidrocloreto de epirubicina en quimioterapia combinada con otros medicamentos potencialmente cardiotoxicos, así como el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (por ejemplo bloqueantes de los canales de calcio), requiere una monitorización de la función cardíaca a lo largo de todo el tratamiento.

El hidrocloreto de epirubicina se metaboliza principalmente en el hígado. Los cambios en el metabolismo hepático inducidos por tratamientos concomitantes pueden afectar al metabolismo del hidrocloreto de epirubicina, su farmacocinética, eficacia terapéutica y/o toxicidad (ver sección 4.4).

Las antraciclinas, incluyendo epirubicina, no deben administrarse en combinación con otros agentes cardiotoxicos a menos que la función cardíaca del paciente esté estrictamente monitorizada. Los pacientes que reciben tratamiento con antraciclinas después de interrumpir un tratamiento con otros agentes cardiotoxicos, especialmente los que presentan largas semividas como el trastuzumab, también pueden estar expuestos a un mayor riesgo de aparición de cardiotoxicidad. El trastuzumab tiene una semivida variable y puede permanecer en la circulación hasta siete meses. Por tanto, si es posible, los médicos deberán evitar tratamientos con antraciclinas hasta siete meses después de interrumpir el tratamiento con trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas antes de este período, se debe controlar cuidadosamente la función cardíaca.

En pacientes que reciben hidrocloreto de epirubicina deberá evitarse la vacunación con vacunas vivas. Podrán administrarse vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, puede disminuir la respuesta a dichas vacunas.

Cimetidina produjo un aumento del 50 % en el AUC de epirubicina, por lo que durante el tratamiento con epirubicina debe interrumpirse la administración de este medicamento.

Cuando paclitaxel se administra antes de hidrocloreto de epirubicina, puede aumentar las concentraciones de hidrocloreto de epirubicina inalterada y sus metabolitos en plasma, no siendo estos últimos tóxicos ni activos. La combinación de paclitaxel o docetaxel no afectó a la farmacocinética del hidrocloreto de epirubicina cuando el hidrocloreto de epirubicina fue administrado antes que el taxano.

Esta combinación puede utilizarse en caso de que se emplee una administración alternada entre los dos fármacos. La infusión de hidrocloreto de epirubicina y paclitaxel debe efectuarse al menos con un intervalo de 24 horas entre los dos fármacos.

El dexverapamilo puede alterar la farmacocinética de hidrocloreto de epirubicina y posiblemente aumentar sus efectos depresores sobre la médula ósea.

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

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

La coadministración de interferón β_2 puede causar una reducción de la semivida de eliminación terminal y del aclaramiento total de hidrocloreto de epirubicina.

La posibilidad de una marcada alteración de la hematopoyesis necesita ser tenida 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).

Los pacientes que estén recibiendo un tratamiento combinado con antraciclinas y dexrazoxano pueden sufrir un aumento de la mielosupresión.

La epirubicina puede inducir hiperuricemia como resultado de la lisis rápida de las células neoplásicas. Si se utiliza epirubicina de forma concomitante con otros medicamentos que retrasan la excreción de ácido úrico (p. ej., sulfonamidas, ciertos diuréticos), puede potenciar la hiperuricemia.

La epirubicina es químicamente incompatible con la heparina; cuando se mezclan ambos componentes, puede producirse la precipitación y la pérdida de eficacia de ambos agentes (ver sección 6.2).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción para hombres y mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento y que deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el mismo y al menos durante 7 meses después de la última dosis.

Los hombres en tratamiento con hidrocloreuro de epirubicina deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y al menos durante 4 meses después de la última dosis.

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de epirubicina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No se debe utilizar epirubicina durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer haga necesario el tratamiento con epirubicina.

Evitar el uso de epirubicina durante el primer trimestre. Los datos disponibles en humanos no establecen la presencia o ausencia de defectos congénitos graves y abortos relacionados con el uso de epirubicina durante el segundo y tercer trimestres.

Tras la exposición intrauterina a la epirubicina durante el segundo y/o tercer trimestre, se han notificado casos esporádicos de hipocinesia ventricular fetal y/o neonatal transitoria, aumentos transitorios de las enzimas cardíacas y muerte fetal debido a la sospecha de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (ver sección 4.4). Se debe controlar al feto y/o al recién nacido para detectar cardiotoxicidad y realizar pruebas de acuerdo con los estándares locales de atención.

Fertilidad

A los hombres que estén recibiendo tratamiento con hidrocloreuro de epirubicina se les debe aconsejar que busquen asesoramiento sobre la posibilidad de conservación de esperma, ya que la terapia puede causar infertilidad irreversible.

Hidrocloreuro de epirubicina puede producir amenorrea o menopausia prematura en mujeres premenopáusicas.

Lactancia

Se desconoce si Epirubicina Accord se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos, incluyendo otras antraciclinas, se excretan por la leche materna y por el posible riesgo de reacciones

adversas graves en bebés lactantes de madres en tratamiento con Epirubicina Accord, las madres deben interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento con epirubicina y al menos durante 7 días después de la última dosis.

Embarazo

Lactancia

Fertilidad

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.

4.8. Reacciones adversas

Durante el tratamiento con epirubicina se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias:

muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Más del 10% de los pacientes tratados pueden desarrollar efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes son mielosupresión, trastornos gastrointestinales, anorexia, alopecia e infecciones.:

Sistema de clasificación por grupos y sistemas (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuente	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección, conjuntivitis		Sepsis,* neumonía*		Choque séptico, celulitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión (Anemia, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia,				

	Neutropenia febril)				
Trastornos del sistema inmunitario				Hipersensibilidad [§] , Reacción anafiláctica*	
Trastornos metabólicos y de la nutrición		Disminución del apetito, Deshidratación*		Hiperuricemia*	
Trastornos del sistema nerviosa		Sensación de ardor [§]		Mareo	
Trastornos oculares	Queratitis				
Trastornos cardíacos		Taquicardia ventricular, bloqueo atrioventricular, bloqueo de rama, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva [^]		Cardiotoxicidad	
Trastornos vasculares	Sofocos, flebitis*	Hemorragia,* Rubefacción*	Embolismo, Embolismo arterial,* Tromboflebitis*		Choque*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			Pulmonary embolism*		Hipoxia**
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, Vómitos, Estomatitis, Inflamación de la mucosa, Diarrea	Dolor gastrointestinal*, Erosión gastrointestinal*, Esofagitis, Úlcera Gastrointestinal*	Hemorragia gastrointestinal*		Molestia abdominal, erosión de la mucosa oral, ulceración bucal, dolor bucal, sensación de ardor en las mucosas, hemorragia bucal, pigmentación

					Reacción de fotosensibilización bucal*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, Toxicidad cutánea	Erupción /picor, Pigmentación, * trastorno de la piel, Hiperpigmentación de la piel*	Urticaria* Eritema*		
Trastornos renales y urinarios	Cromaturia*†	Polaquiuria§			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea			Azoospermia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar, Fiebre*	Eritema en el lugar de administración, Escalofríos*	Astenia		Flebosclerosis, Dolor, Necrosis de tejidos blandos ^ε
Exploraciones complementarias	Transaminasas anormales	Fracción de eyección disminuida			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Cistitis química*§				Fenomeno de hipersensibilización*Δ

* Reacciones adversas identificadas después de la comercialización.

** Inducidas por mielosupresión

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

ε después de una inyección paravenosa accidental

§ Después de la administración intravesical.

|| p. ej., cambios en el ECG, arritmias, miocardiopatía

Δ Hipersensibilidad a la piel irradiada (reacción de recuerdo a la radiación).

^ (disnea, edema, hepatomegalia, ascitis, edema pulmonar, derrame pleural, ritmo de galope)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 con hidroclicloruro de epirubicina podría dar lugar a una mielosupresión grave (principalmente leucopenia y trombocitopenia), efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis) y complicaciones cardíacas agudas. Se ha observado insuficiencia cardíaca retardada con antraciclina que se ha manifestado de varios meses a años después de terminar el tratamiento (ver sección 4.4). Los pacientes deberán ser monitorizados cuidadosamente. Si aparecen signos de insuficiencia cardíaca, los pacientes deberán ser tratados de acuerdo a los procedimientos convencionales.

Tratamiento:

Sintomático. Epirubicina no se puede eliminar mediante diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos citotóxicos - Antraciclina.

Código ATC: L01D B03

El mecanismo de acción de 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. 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, cáncer de mama, carcinoma pulmonar de Lewis y cáncer de colon (38) y también tumores humanos trasplantados en ratones atímicos desnudos (melanoma, carcinomas de mama, pulmonar, prostático y ovárico).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En pacientes con una función hepática y renal normal, se observa un patrón tri-exponencial de disminución en el nivel en plasma de hidroclicloruro de epirubicina después de la administración intravenosa de 60-150 mg/m² con una fase inicial muy rápida y una fase terminal lenta con una vida media 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.

Los metabolitos principales que han sido identificados son epirubicinol (13-OH epirubicina) y glucuronidos de hidroclicloruro de epirubicina y epirubicinol.

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.

Epirubicina se elimina principalmente en el hígado; los altos valores de aclaramiento plasmático (0,9 l/min) muestran que la 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

Los principales órganos diana en ratas, conejos y perros fueron el sistema hemolinfopoyético, el tracto gastrointestinal, los riñones, el hígado y los órganos reproductores.

Epirubicina también fue cardiotoxicidad en el resto de especies animales en los que se analizó.

Fue genotóxica y, al igual que otras antraciclina, carcinogénico en ratas.

Epirubicina fue embriotóxica en ratas. No se observaron deformaciones en ratas o conejos, pero como con otras antraciclina y fármacos citotóxicos, 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
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Agua para inyección

6.2. Incompatibilidades

Debe evitarse el contacto de epirubicina con soluciones de pH alcalino, ya que estas provocan la hidrólisis del medicamento.

Epirubicina no debe mezclarse con heparina. La incompatibilidad química con esta sustancia puede provocar su precipitación cuando ambos fármacos se encuentran en determinadas proporciones.

En terapias combinadas con otros antineoplásicos no es recomendable mezclarlos en la misma jeringa.

6.3. Periodo de validez

Período de validez del medicamento en el envase comercial:
2 años

Período de validez tras la primera apertura del envase:

Los viales son de un solo uso y cualquier cantidad no utilizada debe desecharse tras su uso. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente después de la primera penetración del tapón de goma. Si no se usa inmediatamente, las condiciones y tiempos de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

Período de validez tras la dilución de la solución inyectable:

Epirubicina Accord puede diluirse de nuevo, en condiciones asépticas, con glucosa 5% o cloruro sódico 0,9% y administrarse como una perfusión intravenosa. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación y las condiciones previas de uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben exceder de 24 horas a 2 - 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C - 8°C). No congelar
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Para la conservación después de la dilución ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de 5 y 10 ml: vial de vidrio tubular tipo I con tapón de goma revestido de teflón y sello de aluminio blanco “flip-off”.

Vial de 25 ml: vial de vidrio tubular tipo I con tapón de goma revestido de teflón y sello de aluminio blanco/azul “flip-off”.

Vial de 50 ml: vial de vidrio moldeado transparente tipo I con tapón de goma revestido de teflón y sello de aluminio azul “flip-off”.

Vial de 100 ml: vial de vidrio moldeado transparente tipo I con tapón de goma revestido de teflón y sello de aluminio blanco/azul “flip-off”.

Tamaño del envase: 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Epirubicina Accord puede diluirse de nuevo con glucosa 5% o cloruro sódico 0,9% y administrarse como una perfusión intravenosa. Para información sobre la estabilidad de las soluciones de infusión ver sección 6.3.

La solución inyectable no contiene conservantes y cualquier porción no usada del vial debe eliminarse inmediatamente de acuerdo a la normativa local.

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 acuda 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 eliminarse de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare, S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71700

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

Diciembre 2009.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2024