

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epirubicina Teva 2 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 2 mg de epirubicina hidrocloreuro.

- 1 vial de 5 ml de solución contiene 10 mg de epirubicina hidrocloreuro
- 1 vial de 10 ml de solución contiene 20 mg de epirubicina hidrocloreuro
- 1 vial de 25 ml de solución contiene 50 mg de epirubicina hidrocloreuro
- 1 vial de 75 ml de solución contiene 150 mg de epirubicina hidrocloreuro
- 1 vial de 100 ml de solución contiene 200 mg de epirubicina hidrocloreuro

Excipiente con efecto conocido:

1 ml de solución inyectable y para perfusión contiene 3,5 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente de color rojo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- Carcinoma de mama
- Carcinoma gástrico

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

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

Epirubicina hidrocloreuro 2 mg/ml se puede usar para los cuadros de poliquimioterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología- Administración intravenosa

Se aconseja que la solución de color rojo, que debe ser clara y transparente, se administre usando el tubo de una perfusión intravenosa en flujo uniforme de solución salina o de glucosa al 5% durante un periodo de hasta 30 minutos de duración (dependiendo de la dosis y el volumen de la perfusión). La cánula debe estar colocada correctamente en la vena. Este método reduce el riesgo de trombosis o de extravasación que puede provocar una celulitis grave y necrosis. En caso de extravasación, la administración debe pararse inmediatamente. Las inyecciones en venas pequeñas y repetidas en la misma vena pueden conllevar una esclerosis venosa.

Dosis convencional (carcinoma gástrico)

Si se utiliza la epirubicina hidrocloreto como monoterapia, la dosis recomendada en adultos es 60-90 mg/m² de superficie corporal. La epirubicina hidrocloreto deberá inyectarse por vía intravenosa durante 3-5 minutos. Esta dosis se administra como una dosis única o distribuida en 2-3 días consecutivos. Esto se repite cada 21 días. En el régimen posológico debe tenerse en cuenta el estado hematológico y la función de la médula ósea.

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

Quimioterapia de combinación: Cuando se administra epirubicina hidrocloreto en combinación con otros agentes antitumorales, la dosis se reducirá en consecuencia. La dosis utilizada comúnmente para el carcinoma gástrico es de 50 mg/m².

Dosis elevada (carcinoma de mama)

Epirubicina como monoterapia para el tratamiento del carcinoma de mama con una dosis elevada debe administrarse de acuerdo con el siguiente régimen:

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

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

Se recomiendan dosis más bajas (60-75 mg/m² en el tratamiento convencional y 105-120 mg/m² en el tratamiento con dosis elevadas) o posponer la siguiente dosis en aquellos pacientes donde la función de la médula ósea se haya reducido debido a una quimioterapia 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 sucesivos.

Grupos especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda reducir la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de la epirubicina en niños.

Función hepática reducida

La excreción de epirubicina se da principalmente por vía hepática. En pacientes con trastornos de la función hepática la dosis debe reducirse de la siguiente manera, para evitar un incremento de la toxicidad:

Bilirrubina sérica	AST (aspartato aminotransferasa)	Reducción en la dosis
1,4 – 3 mg/100 ml	2-4 veces el límite normal superior	Reducción de dosis del 50%
> 3 mg/100 ml	> 4 veces el límite normal	Reducción de dosis del 75%

Función renal reducida

La insuficiencia renal moderada no es causa para una reducción de la dosis, considerando la limitada cantidad de epirubicina que se excreta por esta vía. Sin embargo, se recomienda una reducción de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina sérica > 450 µmol/l).

Posología - Administración intravenosa

Para las instrucciones de dilución del producto antes de la administración ver sección 6.6.

La epirubicina puede administrarse por vía intravesical en el tratamiento de cáncer superficial vesical, carcinoma in situ y de manera profiláctica para prevenir la recurrencia después de la resección transuretral. No debe administrarse intravesicalmente en el tratamiento de tumores invasivos que hayan penetrado la pared vesical, en estos casos será más apropiada la terapia sistémica o la cirugía.

Se han empleado varios regímenes posológicos. Las siguientes dosis pueden utilizarse a modo de directriz:

- Carcinoma superficial de vejiga: instilaciones semanales de 50 mg/50 ml (diluido con una solución salina o agua destilada estéril) durante 8 semanas. En caso de toxicidad local (cistitis química), se recomienda una reducción de la dosis a 30 mg/50 ml.
- Carcinoma in situ: hasta 80 mg/50 ml (dependiendo de la tolerabilidad del paciente).
- Profilaxis para la recurrencia después de la resección transuretral: 4 administraciones semanales de 50 mg/50 ml seguidas de 11 instilaciones mensuales con la misma dosis.

Tabla de dilución para las soluciones de instilación vesical

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

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

Forma de administración

Epirubicina solo se utiliza por vía intravenosa o intravesical.

Epirubicina no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular.

Para la administración intravesical el producto debe diluirse (ver sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

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

Vía intravenosa

- Mielosupresión persistente
- Insuficiencia hepática grave
- Infarto agudo de miocardio (incluyendo insuficiencia cardíaca grado IV, infarto agudo e infarto previo con insuficiencia cardíaca residual grado III ó IV, enfermedad inflamatoria aguda de corazón)
- Infarto de miocardio reciente
- Angina de pecho inestable
- Miocardiopatía
- Arritmias graves
- Pacientes con infecciones sistémicas agudas
- Tratamientos previos con dosis máximas acumuladas de epirubicina hidrocloreuro y/u otras antraciclinas y antracenodionas (ver sección 4.4)

Vía intravesical

- Infecciones del tracto urinario
- Inflamación vesical
- Hematuria
- Tumores invasivos que penetran en la vejiga
- Problemas de cateterización
- Volumen elevado de orina residual
- Vejiga contraída

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General - Sólo debe administrarse epirubicina bajo supervisión estricta de un médico especialista en el uso de tratamientos con citotóxicos.

La epirubicina no debe administrarse por vía subcutánea ni intramuscular.

Antes del tratamiento inicial deberán monitorizarse cuidadosamente diversos parámetros de laboratorio a nivel basal y de la función cardíaca.

Si la epirubicina se administra como una perfusión continua, ésta debe tener lugar preferiblemente mediante un catéter de vena central.

Los pacientes deben haberse recuperado de toxicidades agudas por tratamientos citotóxicos previos (tales como estomatitis, mucositis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) antes de comenzar el tratamiento con epirubicina.

Mientras que el tratamiento con dosis elevadas de epirubicina hidrocloreto (por ej., $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ cada 3-4 semanas) produce efectos adversos similares a los observados a dosis estándar ($< 90 \text{ mg/m}^2$ cada 3-4 semanas), puede aumentar la gravedad de la neutropenia y estomatitis/mucositis. El tratamiento con dosis elevadas de epirubicina hidrocloreto requiere atención especial por posibles complicaciones debidas a la mielosupresión profunda.

Función cardíaca – La cardiotoxicidad es un riesgo asociado a tratamientos con antraciclinas que puede manifestarse con efectos de manera temprana (agudos) o posteriormente (tardíos). Ello implica una reducción persistente del voltaje de QRS, la prolongación más allá de los límites normales del intervalo sistólico (PEP/LVET) y la reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. El diagnóstico clínico precoz de insuficiencia cardíaca inducida por agentes citostáticos parece ser esencial para el éxito del tratamiento con digitalis, diuréticos, vasodilatadores periféricos, una dieta de bajo contenido en sodio y descanso suficiente en cama. En consecuencia, la monitorización cardíaca de los pacientes tratados con epirubicina es extremadamente importante, y se aconseja evaluar la función cardíaca mediante técnicas no invasivas.

Efectos tempranos (agudos). La cardiotoxicidad aguda de epirubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o alteraciones en el electrocardiograma (ECG) tales como modificaciones no específicas de la onda ST-T. Además se han notificado taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular y bradicardia, así como bloqueo atrioventricular y bloqueo completo de la rama derecha. Normalmente estos efectos no son indicativos de un posterior desarrollo de cardiotoxicidad tardía, en raras ocasiones son de importancia clínica, y generalmente no son una razón para la interrupción del tratamiento con epirubicina.

Efectos tardíos (retardados). La cardiotoxicidad tardía normalmente se desarrolla cuando el curso del tratamiento con epirubicina está avanzado o de 2 a 3 meses después de la finalización del tratamiento, pero también se han notificado efectos a largo plazo (de varios meses a años después de la finalización del tratamiento). La miocardiopatía tardía se manifiesta por una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) tales como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame

pleural y ritmo de galope. La ICC con peligro para la vida es la forma más grave de miocardiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad limitante de dosis acumulada del medicamento.

El riesgo de desarrollar ICC aumenta rápidamente con el aumento de dosis acumuladas totales de epirubicina hidrocloreto por encima de $900\text{mg}/\text{m}^2$ o una dosis acumulada menor en pacientes que recibieron radiación del área del mediastino; esta dosis acumulada solo debe excederse con precaución extrema (ver sección 5.1).

Debe evaluarse la función cardíaca, antes de someter a los pacientes a tratamiento con epirubicina y debe monitorizarse (por medio de un ECG, ecocardiografía o medida nuclear de la fracción de eyección (por medio de una angiografía radionuclear) a lo largo del tratamiento para minimizar el riesgo de la aparición de alteración cardíaca grave. El riesgo de deterioro cardíaco grave puede disminuirse a través de la monitorización regular de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) durante el ciclo del tratamiento con interrupción rápida de la epirubicina ante la primera señal de la función alterada. El método preferido para la evaluación repetida de la función cardíaca es la evaluación de la medida de LVEF por Ventriculografía con radionúcleidos (MUGA) o ecocardiografía (ECO). Se recomienda una evaluación cardíaca basal con un electrocardiograma y un escáner MUGA o una ECO, especialmente en pacientes con factores de riesgo para comprobar el incremento de la toxicidad cardíaca. Deben realizarse determinaciones repetidas de MUGA o ECO, de la LVEF, particularmente con dosis de antraciclina elevadas o acumuladas. La técnica empleada para la evaluación debe ser adecuada a lo largo del seguimiento.

Una dosis acumulada de $900\text{ mg}/\text{m}^2$ de epirubicina hidrocloreto sólo debe excederse con precaución extrema debido al riesgo de miocardiopatía.

Los factores de riesgo de toxicidad cardíaca incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, previa o concomitante a radioterapia del pericardio/mediastino, tratamiento previo con otras antraciclinas o antacenosodinas, y uso concomitante de otros medicamentos con capacidad para suprimir la contractilidad cardíaca o cardiotóxicos (por ejemplo trastuzumab) con aumento de riesgo en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.5).

Se ha observado insuficiencia cardíaca (New York Heart Association [NYHA] clase II-IV) en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con antraciclinas como epirubicina. Dicha insuficiencia puede ser de moderada a grave y se ha asociado a fallecimiento.

Normalmente no debe usarse trastuzumab y antraciclinas como epirubicina en combinación, excepto en ensayos clínicos bien controlados con monitorización cardíaca.

Los pacientes tratados previamente con antraciclinas presentan riesgo adicional de cardiotoxicidad con el tratamiento con trastuzumab, aunque el riesgo es menor que con el uso simultáneo de trastuzumab y antraciclinas.

La semi-vida notificada de trastuzumab es variable. Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con trastuzumab. Tras la supresión de trastuzumab, los pacientes que reciban antraciclinas como epirubicina pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer cardiotoxicidad. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con trastuzumab. En caso de que se empleen antraciclinas como epirubicina, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

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

La monitorización de la función cardíaca debe ser particularmente estricta en pacientes que reciben dosis altas acumuladas y los que presentan factores de riesgo. Los pacientes de edad avanzada, niños y pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca presentan mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. Sin embargo, la cardiotoxicidad por epirubicina puede aparecer a dosis acumuladas menores con o sin factores de riesgo cardíaco.

Ha habido notificaciones esporádicas de acontecimientos cardiotoxicos fetales y/o neonatales, incluida la muerte fetal, tras la exposición intrauterina a epirubicina (ver sección 4.6).

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

Toxicidad hematológica - Al igual que otros agentes citotóxicos, epirubicina puede producir mielosupresión. Deben evaluarse los perfiles hematológicos antes y durante cada ciclo de tratamiento con epirubicina, incluyendo recuento diferencial de glóbulos blancos (RDL). La manifestación predominante de toxicidad hematológica por epirubicina es leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversible y dependiente de la dosis y es la toxicidad aguda más frecuente limitante de la dosis de este medicamento. La leucopenia y la neutropenia son generalmente más graves con pautas de dosis altas, alcanzando los niveles más bajos en la mayoría de los casos entre el día 10 y 14 después de la administración; esto es normalmente transitorio, volviendo los valores de recuento de RDL/neutrófilos a la normalidad sobre el día 21 en la mayoría de los casos. Además se puede producir trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave incluyen 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 en tratamiento con antraciclinas, incluyendo la epirubicina. La leucemia secundaria es más frecuente cuando dichos 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 de 1 a 3 años (ver sección 5.1).

Gastrointestinal – Epirubicina es emético. Generalmente, después de la administración del medicamento aparece mucositis/estomatitis, y en casos graves, puede progresar en pocos días a ulceraciones mucosas. La mayoría de los pacientes se recupera de este efecto adverso en la tercera semana de tratamiento.

Función hepática – La epirubicina se elimina principalmente por vía hepatobiliar. Por lo tanto, es necesario evaluar los niveles de bilirrubina sérica total, fosfatasa alcalina, AST y ALT antes del tratamiento y durante el mismo. En pacientes con niveles elevados de bilirrubina o de AST el aclaramiento de epirubicina puede retrasarse, lo que puede llevar a un aumento de la toxicidad general. En estos pacientes se recomienda una reducción de la dosis (ver sección 4.2 y 5.2).

No se debe utilizar epirubicina en pacientes con trastornos graves de la función hepática (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 > 5 mg/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 epirubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones tisulares graves (vesicación, celulitis grave) y necrosis. Si se produjeran signos o síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de epirubicina, deberá interrumpirse inmediatamente la perfusión del medicamento. El efecto adverso de la extravasación de antraciclinas puede prevenirse o reducirse con el uso inmediato de un tratamiento específico como por ejemplo dexrazoxano (referirse a las indicaciones de uso relevantes). El dolor del paciente se podrá aliviar enfriando la zona y manteniéndola fría, usando ácido hialurónico y dimetil sulfóxido (DMSO). Deberá 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, se ha notificado de forma casual, fenómenos de tromboflebitis y tromboembolismo, incluyendo embolismo pulmonar (en algunos casos fatal) con el uso de epirubicina.

Síndrome de lisis tumoral - Epirubicina puede inducir hiperuricemia por el catabolismo extensivo de purina como resultado de una rápida lisis de las células neoplásicas (síndrome de lisis tumoral). Por tanto deben comprobarse los niveles sanguíneos de ácido úrico, potasio, fosfato cálcico y creatinina después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Efectos inmunosupresores/aumento de sensibilidad a infecciones – La administración de vacunas vivas o atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos incluyendo la epirubicina, puede provocar infecciones graves o fatales (ver sección 4.5). Deberá evitarse la vacunación con vacunas vivas en pacientes en tratamiento con epirubicina. Pueden administrarse las vacunas inactivadas; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede disminuir.

Sistema reproductor - La epirubicina puede producir genotoxicidad. Los hombres y mujeres tratados con epirubicina deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas. Los pacientes que deseen tener hijos después de la finalización del tratamiento deben pedir consejo sobre orientación genética si es apropiado y está disponible (ver sección 4.6).

Advertencias Adicionales y Precauciones para Otras Vías de Administración

Vía intravesical - La administración de epirubicina puede producir síntomas de cistitis química (tales como disuria, poliuria, nocturia, estranguria, hematuria, malestar 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 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 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.

Excipientes

Sodio

Este medicamento contiene 18 mg de sodio por vial de 5 ml, equivalente al 0,9 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 35 mg de sodio por vial de 10 ml, equivalente al 1,8 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 89 mg de sodio por vial de 25 ml, equivalente al 4,4 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 266 mg de sodio por vial de 75 ml, equivalente al 13,3 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 354 mg de sodio por vial de 100 ml, equivalente al 17,7 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La epirubicina se utiliza 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). Se debe monitorizar la función cardiaca de los pacientes en tratamiento con epirubicina en combinación con otros quimioterápicos con potencial cardiotóxico (por ejemplo, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, taxanos, cisplatino), o radioterapia concomitante (o previa) en el área mediastínica, así

como cuando se administre epirubicina en combinación con otros agentes cardioactivos (por ej: bloqueantes de los canales de calcio).

La epirubicina se metaboliza principalmente en el hígado. Los cambios en la función hepática inducidos por tratamientos concomitantes pueden afectar al metabolismo de la epirubicina, farmacocinética, eficacia terapéutica y/o toxicidad (ver sección 4.4).

Las antraciclinas incluyendo la epirubicina no deben administrarse en combinación con otros agentes cardiotóxicos 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 cardiotóxicos, especialmente los que presentan largas semividas como el trastuzumab, pueden presentar un riesgo elevado de desarrollar cardiotoxicidad. La semivida de trastuzumab es variable y puede permanecer en la circulación hasta 7 meses después. Por tanto, si es posible, los médicos deberán evitar tratamientos con antraciclinas hasta 7 meses después de interrumpir el tratamiento con trastuzumab si es posible. Si se utilizan las antraciclinas antes de este momento, se recomienda una cuidadosa monitorización de la función cardíaca.

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

La administración de 400 mg de cimetidina, dos veces al día, antes de 100 mg/m² de epirubicina hidrocloreuro cada tres semanas produjo un aumento del 50 % del área bajo la curva de epirubicina y un aumento del 41% del área bajo la curva de epirubicinol (en el segundo caso, p<0,05). No se observó reducción en el área bajo la curva de 7-deoxidoxorubicinol aglicona ni en el flujo sanguíneo hepático, de forma que los resultados no se explican mediante la reducción en la actividad del citocromo P-450. Durante el tratamiento con epirubicina debe interrumpirse la cimetidina.

Cuando se administra antes de la epirubicina, paclitaxel puede aumentar las concentraciones de epirubicina inalterada y sus metabolitos en plasma, no siendo estos últimos tóxicos ni activos. En un estudio, la toxicidad hematológica fue mayor cuando el paclitaxel se administró antes que la epirubicina comparado con la toxicidad cuando se administró después de epirubicina.

La coadministración de paclitaxel o docetaxel no afectó a la farmacocinética de epirubicina cuando se administró epirubicina antes que los taxanos.

Puede utilizarse esta combinación si se utiliza la administración escalonada de ambos medicamentos. La perfusión de epirubicina y paclitaxel debe realizarse con un intervalo de al menos 24 horas entre ambos.

El dexverapamilo puede alterar la farmacocinética 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 epirubicina cuando se administra inmediatamente después de la epirubicina.

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

La coadministración de interferón α 2b puede causar una reducción de la vida media de eliminación terminal y del aclaramiento total de epirubicina.

Es necesario tener en cuenta la posibilidad de una marcada alteración de la hematopoyesis si se ha recibido (pre-) tratamiento con medicamentos que pueden afectar la médula ósea (por ejemplo, agentes citostáticos, sulfonamidas, cloranfenicol, difenilhidantoína, derivados de la amidopirina, agentes antiretrovirales).

Puede producirse un aumento de mielosupresión en pacientes que reciben tratamiento con la combinación de antraciclina y dexrazoxano.

Población pediátrica

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de epirubicina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No se debe utilizar epirubicina hidrocloreto 2 mg/ml durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con epirubicina.

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

Ha habido notificaciones esporádicas de hipoquinesia ventricular transitoria fetal y/o neonatal, elevación transitoria de las enzimas cardíacas y muerte fetal por sospecha de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas tras la exposición intrauterina a epirubicina en el segundo y/o tercer trimestre (ver sección 4.4). Supervise al feto y/o al recién nacido en busca de cardiotoxicidad y realice pruebas de acuerdo con los estándares de atención.

Lactancia

Se desconoce si la epirubicina se excreta por 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, se debe recomendar a las mujeres lactantes que no amamenten durante el tratamiento con epirubicina y durante al menos 7 días después de la última dosis.

Fertilidad

Epirubicina puede inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos. Los hombres sometidos a tratamiento con epirubicina deben pedir consejo sobre la conservación de esperma por la posibilidad de una esterilidad irreversible debida al tratamiento.

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 recomendar a los hombres en tratamiento con epirubicina que utilicen métodos anticonceptivos eficaces 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.

Sin embargo, la epirubicina puede provocar náuseas y vómitos, que pueden deteriorar temporalmente la capacidad para conducir o para utilizar máquinas

4.8. Reacciones adversas

Se han observado y notificado los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con epirubicina a 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 ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se puede esperar que más del 10% de los pacientes tratados puedan desarrollar efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes son mielosupresión, efectos adversos gastrointestinales, anorexia, alopecia e infección.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección, conjuntivitis
	Poco frecuentes	Sepsis*, neumonía*
	Frecuencia no conocida	Shock séptico ^a , celulitis ^b
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena ^c
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Mielosupresión (leucopenia, granulocitopenia y neutropenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia febril)
	Frecuencia no conocida	Hemorragia e hipoxia tisular como resultado de la mielosupresión
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Anafilaxis* ^d
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia, deshidratación*
	Raras	Hiperuricemia* (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Mareos
	Frecuencia no conocida	Neuropatía periférica ^e , cefalea
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Queratitis
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fallo cardíaco congestivo (disnea, edema, hepatomegalia, ascitis, edema pulmonar, derrame pleural, ritmo de galope), taquicardia ventricular, bradicardia, bloqueo AV, bloqueo completo de la rama derecha.
	Raras	Cardiotoxicidad (por ejemplo, anomalías en el ECG, arritmias, miocardiopatía)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos, flebitis*
	Frecuentes	Hemorragia*, rubefacción*
	Poco frecuentes	Embolismo*, embolia arterial*, tromboflebitis*
	Frecuencia no conocida	Shock*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Embolia pulmonar* ^f
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas y vómitos ^g , estomatitis, mucositis ^h , diarrea ⁱ
	Frecuentes	Dolor gastrointestinal*,

		erosión gastrointestinal*, esofagitis, úlcera gastrointestinal*
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal*
	Frecuencia no conocida	Molestia abdominal, erosión de la mucosa oral, ulceración bucal, dolor oral, sensación de ardor en las mucosas, hemorragia bucal y pigmentación bucal*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia ^l , toxicidad cutánea
	Frecuentes	Erupción/prurito, pigmentación ungueal*, trastorno de la piel, hiperpigmentación de la piel*
	Poco frecuentes	Urticaria*, eritema*
	Frecuencia no conocida	Reacción de fotosensibilidad*
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Cromaturia* ^k
	Frecuencia no conocida	Proteinuria ^l
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Amenorrea
	Raras	Azoospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Malestar, pirexia*
	Frecuentes	Eritema en el lugar de la perfusión, escalofríos*
	Poco frecuentes	Astenia
	Raras	Hiperpirexia
	Frecuencia no conocida	Dolor local, necrosis tisular, fleboesclerosis ^m
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Transaminasas anormales
	Frecuentes	Fracción de eyección disminuida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes	Cistitis química* [#] (algunas veces con hemorragias)
	Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad a la piel irradiada (fenómeno de rellamada)*

* Reacciones adversas identificadas durante la post-comercialización

[#] después de la administración intravesical (ver sección 4.4)

^a puede ocurrir como resultado de mielosupresión

^b por ejemplo, lesiones tisulares graves

^c con o sin una fase preleucémica, en pacientes tratados con epirubicina en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN. Estas leucemias tienen una latencia corta (1-3 años).

^d reacciones anafilácticas/anafilactoides con o sin shock, incluyendo erupción cutánea, prurito, fiebre y escalofríos

^e con dosis altas

^f en casos aislados con desenlace fatal

^g ocurren a menudo dentro de las primeras 24 horas (en casi todos los pacientes)

^h pueden ocurrir de 5 a 10 días después de iniciar el tratamiento

ⁱ pueden resultar en deshidratación

^j en el 60-90% de los casos tratados. Se trata de un crecimiento deficiente de la barba en los hombres. La alopecia depende de la dosis y en la mayoría de los casos es reversible

^k coloración rojiza de la orina durante 1 o 2 días después de la administración

^l en pacientes que fueron tratados con una dosis alta

^m tras una inyección paravenosa accidental

Administración intravesical:

Debido a que solo se reabsorbe una pequeña cantidad de principio activo después de una instilación intravesical, las reacciones adversas sistémicas graves del medicamento así como las reacciones alérgicas son raras. Se ha notificado con frecuencia reacciones locales de tipo sensación de ardor y micción frecuente (polaquiuria). Ocasionalmente se ha notificado cistitis química o bacteriana (ver sección 4.4). La mayoría de estas reacciones adversas son reversibles.

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 Website: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Una sobredosis aguda con epirubicina podría dar lugar a una mielosupresión grave (principalmente leucopenia y trombocitopenia), efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis) y complicaciones cardíacas agudas. Durante este periodo se requerirá de una transfusión sanguínea al igual que de un aislamiento en una habitación estéril. Se ha observado insuficiencia cardíaca tardía con antraciclinas varios meses a años después de la interrupción del 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. No es posible la dialización de epirubicina

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacéutico: Antraciclinas y sustancias relacionadas. Código ATC: L01DB03

El mecanismo de acción de la epirubicina depende de 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 SA 180 (formas sólidas y ascítica), melanoma B16, carcinoma de mama, carcinoma pulmonar de Lewis y carcinoma de colon 38, aún más ha demostrado actividad contra los tumores humanos trasplantados en ratones atímicos desnudos (melanomas, 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 después de la inyección intravenosa de 60-150 mg/m² de epirubicina hidrocloreuro con una fase inicial muy rápida y una fase terminal lenta con una vida media promedio de unas 40 horas. Estas dosis entran dentro de los límites de linealidad farmacocinética, tanto en función de los valores de aclaramiento plasmático como de la vía metabólica. Los estudios de distribución en ratas mostraron que la epirubicina no atravesaba la barrera hematoencefálica. Los altos valores de eliminación en plasma de epirubicina (0,9 l/min) y los lentos métodos de eliminación indican un gran volumen de distribución.

Biotransformación

Los metabolitos principales que han sido identificados son epirubicinol (13-OH epirubicina), glucurónidos de epirubicina y de 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, epirubicinol, son consistentemente inferiores y virtualmente paralelos a los del fármaco inalterado.

Eliminación

Aproximadamente 9-10% de la dosis administrada se elimina por excreción urinaria en 48 horas. La ruta principal de la eliminación de epirubicina es la excreción hepática, aproximadamente un 40% de la dosis administrada se recupera en la bilis en 72 horas. Un trastorno de la función hepática provoca un aumento de los niveles plasmáticos y requiere una reducción de la dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Estudios peri/posnatales en ratas muestran efectos adversos en las crías a dosis terapéuticas. Se desconoce si la epirubicina se excreta por la leche materna.

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

Los estudios en animales indican que la epirubicina tiene un índice terapéutico más favorable y una menor toxicidad sistémica y cardiaca que la doxorubicina.

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 pH
Agua para inyección

6.2. Incompatibilidades

Debe evitarse el contacto prolongado con soluciones de pH alcalino ya que causarían la hidrólisis (degradación) de la sustancia activa. Epirubicina Teva 2 mg/ml no debe mezclarse con heparina debido a una posible precipitación.

Este medicamento no debe mezclarse con otros fármacos excepto los descritos en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

2 años

Epirubicina Teva 2 mg/ml puede ser diluida con NaCl 0.9% o glucosa al 5% y administrarse por vía intravenosa. Para la administración intravesical, el medicamento debe diluirse con NaCl 0,9% o agua estéril.

La estabilidad física y química es la siguiente:

Bolsa Viaflo (sin-PVC)	Nevera 2 - 8 °C	Temperatura ambiente 15 - 25 °C, luz normal
NaCl al 0,9% inyectable	28 días	14 días
Glucosa al 5% inyectable	28 días	28 días
Jeringa de Polipropileno		
	Nevera 2 - 8 °C	Temperatura ambiente 15 - 25 °C, luz normal
NaCl al 0,9% inyectable	28 días	14 días
Agua para preparaciones inyectables	28 días	7 días
Sin diluir	28 días	14 días

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no es así, los tiempos de conservación y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y no deberán exceder de 24 horas a 2-8°C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2-8°C).

Almacenamiento y transporte refrigerado.

No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido y condiciones de almacenamiento después de la apertura, ver sección 6.3

La conservación de la solución para inyección en condiciones de frío puede dar lugar a la formación de un producto gelatinoso. Este producto gelatinoso pasará de ligeramente viscoso a una solución móvil después de 2 horas, y como máximo 4 horas a temperatura ambiente (15-25 °C)

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Epirubicina Teva 2 mg/ml se presenta en viales de vidrio tipo I incoloros con tapón de goma bromobutilo, sellado de aluminio y tapón tipo snap-cap, de 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml, y 100 ml respectivamente de solución inyectable y para perfusión.

Cada envase contiene un solo vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Si se tiene que preparar una solución para perfusión, ésta debe prepararse por personal cualificado bajo condiciones asépticas.

La preparación de una solución para perfusión deberá hacerse en un área aséptica designada.

El personal que trabaja con Epirubicina Teva 2 mg/ml deberá usar guantes protectores, gafas de seguridad y mascarilla.

Epirubicina Teva 2 mg/ml se puede diluir en NaCl 0,9% o en glucosa 5% y administrarse por vía intravenosa. La solución debe prepararse inmediatamente antes de su uso.

Para administración intravesical el producto debe diluirse con NaCl 0,9% o con agua estéril. La concentración de la dilución debe ser 0,6-1,6 mg/ml.

Epirubicina Teva 2 mg/ml no contiene conservantes y por tanto es para un solo uso. Después de su uso la eliminación del medicamento no utilizado se realizará de acuerdo con la normativa local para agentes citostáticos. Ver abajo “Eliminación”.

La neutralización de los derrames o escapes del medicamento se pueden realizar con una solución de hipoclorito de sodio al 1% o simplemente con una agente tamponante de fosfato (pH>8) hasta que la solución se decolore. Todos los utensilios de limpieza se eliminarán como se menciona en “Eliminación”

Las mujeres embarazadas deben evitar el contacto con agentes citostáticos.

Las excretas y los vómitos han de limpiarse con cuidado.

Un vial dañado debe tratarse con las mismas precauciones y debe considerarse como desechos contaminados. Los desechos contaminados deben almacenarse en contenedores especiales identificados apropiados. Ver “Eliminación”.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado, y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma S.L.U.

C/ Anabel Segura, 11. Edificio Albatros B, 1ª planta
Alcobendas, 28108 Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.763

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

11/03/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2022