

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epirubicina Hikma 2 mg/ml solución intravesical e inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable contiene 2 mg de hidroclicloruro de epirubicina.

1 vial de 5 ml de solución inyectable de Epirubicina Hikma contiene 10 mg de hidroclicloruro de epirubicina.

1 vial de 10 ml de solución inyectable de Epirubicina Hikma contiene 20 mg de hidroclicloruro de epirubicina.

1 vial de 25 ml de solución inyectable de Epirubicina Hikma contiene 50 mg de hidroclicloruro de epirubicina.

1 vial de 50 ml de solución inyectable de Epirubicina Hikma contiene 100 mg de hidroclicloruro de epirubicina.

1 vial de 100 ml de solución inyectable de Epirubicina Hikma contiene 200 mg de hidroclicloruro de epirubicina.

Excipientes con efecto conocido:

Epirubicina Hikma 10 mg/5 ml

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) en cada vial.

Epirubicina Hikma 20 mg/10 ml

Este medicamento contiene 34,48 mg de sodio en cada vial.

Epirubicina Hikma 50 mg/25 ml

Este medicamento contiene 86,19 mg de sodio en cada vial.

Epirubicina Hikma 200 mg/100 ml

Este medicamento contiene 344,73 mg de sodio en cada vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución intravesical e inyectable

Solución roja transparente.

pH: 2,5 – 3,5

Osmolalidad: 270 – 330mOsmol/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Carcinoma de mama.

- Cáncer de ovario avanzado.
- Cáncer gástrico.
- 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
- Profilaxis de las recurrencias de carcinoma vesical superficial después de la resección transuretral.

4.2 Posología y forma de administración

Epirubicina es sólo para uso por vía intravenosa o intravesical.

La epirubicina no está activa cuando se administra por vía oral y no se debe inyectar por vía intramuscular o intratecal.

Administración intravenosa (IV)

Se aconseja que el medicamento se administre usando un tubo de perfusión intravenosa en flujo uniforme de solución salina IV después de comprobar que la aguja está bien colocada en la vena. Este método reduce el riesgo de extravasación y se asegura de que la vena se lava con solución salina después de la administración del medicamento. La extravasación de epirubicina de la vena durante la inyección puede dar lugar a lesiones tisulares graves, incluso necrosis. La esclerosis venosa puede ser el resultado de la inyección en vasos pequeños o inyecciones repetidas en la misma vena.

Dosis convencional

Cuando se emplea epirubicina como monoterapia, la dosis recomendada en adultos es 60-90 mg/m² de superficie corporal; el medicamento deberá inyectarse por vía intravenosa durante 3-5 minutos. Esta dosis se administra como una dosis única o distribuida en 2-3 días consecutivos. El régimen posológico depende del estado hematológico del paciente, la dosis deberá repetirse a intervalos de 21 días.

Dosis elevada

Epirubicina como monoterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón a una dosis elevada deberá administrarse bajo los regímenes siguientes:

Cáncer de pulmón

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

Cáncer de mama

Para el tratamiento adyuvante de pacientes que padecen cáncer de mama temprano con nódulos linfáticos positivos, se recomiendan dosis intravenosas de epirubicina 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.

En el tratamiento con dosis elevada, el medicamento debe administrarse como un bolo intravenoso (I.V) durante 3-5 minutos o como una perfusión durante 30 minutos. Se recomiendan dosis más bajas (60-75 mg/m² en el tratamiento convencional y 105-120 mg/m² en el tratamiento de dosis elevada) en aquellos pacientes donde la función de la médula ósea se haya reducido debido a quimioterapia o radioterapia previas, por la edad, o infiltración neoplásica de la médula ósea. La dosis total por ciclo puede dividirse entre 2-3 días sucesivos.

Cuando el medicamento se utiliza en combinación con otros agentes antitumorales, las dosis deben reducirse adecuadamente. Dado que la principal vía de eliminación del clorhidrato de epirubicina es el sistema hepatobiliar, la dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática, con el fin de evitar un aumento de la toxicidad general. El deterioro hepático moderado (bilirrubina: 1,4 - 3 mg/100 ml) requiere

una reducción del 50% de la dosis, mientras que el deterioro grave (bilirrubina > 3mg/100 ml) requiere una reducción de la dosis del 75%.

La insuficiencia renal moderada no parece requerir una reducción de la dosis en vista de la cantidad limitada de epirubicina excretada por esta vía.

Administración intravesical

La epirubicina puede administrarse mediante administración intravesical para el tratamiento del cáncer superficial de vejiga y el carcinoma in situ. No debe utilizarse de esta manera para el tratamiento de tumores invasivos que hayan penetrado en la pared de la vejiga donde la terapia sistémica o la cirugía es más apropiada. La epirubicina también se ha utilizado con éxito intravesical como agente profiláctico después de la resección transuretral de tumores superficiales con el fin de prevenir la recurrencia.

Si bien se han utilizado muchos regímenes, lo siguiente puede ser útil como guía: para el tratamiento, 8 x instilaciones semanales de 50 mg/50 ml (diluidas con agua salina o estéril destilada). En el caso de toxicidad local (cistitis química), se recomienda una reducción de la dosis a 30 mg/50ml. En el caso del carcinoma in situ, dependiendo de la tolerabilidad individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta 80 mg/50 ml. En la profilaxis: 4 administraciones semanales de 50 mg/50 ml seguidas de 11 instilaciones mensuales con la misma dosis, es el protocolo más comúnmente usado.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a epirubicina hidrocloreto o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a otras antraciclinas o antracenedionas.

- Lactancia.

Vía intravenosa

- 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 antracenedionas (ver la sección 4.4)
- Pacientes con infecciones sistémicas agudas
- Angina de pecho inestable
- Miocardiopatía

Vía intravesical

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

Problemas con el cateterismo

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General- Sólo debe administrarse hidrocloreto de epirubicina bajo la supervisión de un médico cualificado que tenga experiencia en el empleo de terapias citotóxicas.

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 hidroclicloruro de epirubicina.

Aunque el tratamiento con dosis elevadas de hidroclicloruro 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/inflamación de la mucosa puede aumentar. El tratamiento con altas dosis de hidroclicloruro 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 y puede manifestarse a través de episodios precoces (es decir, agudos) o tardíos (es decir, diferidos).

Episodios precoces (es decir, agudos): La cardiotoxicidad precoz de hidroclicloruro de epirubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal o anomalías electrocardiográficas (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 de rama y auriculoventricular. 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.

Episodios tardíos (es decir, diferidos): 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) 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 antraciclinas y representa la toxicidad limitante de la dosis acumulada del fármaco.

El riesgo de desarrollar ICC 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).

Debe evaluarse la función cardíaca antes de que los pacientes se sometan a tratamiento con hidroclicloruro de epirubicina, y debe monitorizarse durante todo el tratamiento para minimizar el riesgo de incurrir en insuficiencia cardíaca grave. El riesgo puede reducirse a través de monitorización habitual de la FEVI durante el tratamiento con suspensión inmediata del hidroclicloruro de epirubicina a los primeros signos de alteración de la función. El método cuantitativo apropiado para la evaluación repetida de la función cardíaca (evaluación de la FEVI) incluye ventriculografía con radionúclidos (MUGA) o ecocardiografía (ECO). Se recomienda una evaluación cardíaca basal con un ECG y una MUGA o una ECO, sobre todo en pacientes con factores de riesgo de mayor cardiotoxicidad. Deben repetirse las determinaciones por MUGA o ECO de la FEVI, especialmente con dosis acumuladas de antraciclinas mayores. La técnica utilizada para la evaluación debe ser sistemática en todo el seguimiento.

Dado el 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 concomitante en la zona mediastínica/pericárdica, tratamiento previo con otras antraciclinas o antracenodionas, uso concomitante de otros fármacos con capacidad de suprimir la contractilidad cardíaca o fármacos cardiotóxicos (p. ej., trastuzumab) (ver sección 4.5) con un mayor riesgo 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 antraciclinas, como hidroclicloruro de epirubicina. Dicha insuficiencia puede ser de moderada a grave y se ha asociado a fallecimientos.

No debe administrarse trastuzumab junto a antraciclinas como la epirubicina, salvo en ensayos clínicos bien controlados en los que se realice un seguimiento de la función cardíaca. Los pacientes tratados previamente con antraciclinas también presentan el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad con trastuzumab, aunque este riesgo es menor que con el uso simultáneo de trastuzumab y antraciclinas.

Dado que la semivida de trastuzumab es aproximadamente de 28-38 días, puede permanecer en el torrente sanguíneo hasta 27 semanas tras la finalización del tratamiento con trastuzumab. Los pacientes tratados con antraciclinas, como epirubicina, tras la supresión de trastuzumab pueden, posiblemente, presentar un mayor riesgo de padecer cardiotoxicidad. A ser posible, debe evitarse el tratamiento con antraciclinas hasta 27 semanas después de finalizar el tratamiento con trastuzumab (ver sección 4.5).

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con trastuzumab tras el tratamiento con hidroclicloruro de 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 en los que presentan factores de riesgo. Sin embargo, la cardiotoxicidad por hidroclicloruro de epirubicina puede aparecer a dosis acumuladas menores con o sin factores de riesgo cardíaco.

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

Toxicidad hematológica- Al igual que otros agentes citotóxicos, hidroclicloruro de epirubicina puede producir mielosupresión. Deben evaluarse los perfiles hematológicos antes y durante de cada ciclo de tratamiento con hidroclicloruro de epirubicina, incluyendo recuento diferencial de glóbulos blancos (RDL). La manifestación predominante de toxicidad hematológica por hidroclicloruro de 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 tratados con antraciclinas, incluyendo la hidroclicloruro de 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- El hidroclicloruro de epirubicina es emetógeno. Generalmente, después de la administración del medicamento aparece inflamación de las mucosas/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- El hidroclicloruro de epirubicina se elimina principalmente por vía hepatobiliar. Es necesario evaluar los niveles de bilirrubina sérica total y AST antes del tratamiento y durante el mismo. En pacientes con niveles elevados de bilirrubina o de AST el aclaramiento de hidroclicloruro 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 hidroclicloruro de 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 >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 antraciclinas se pueden prevenir o reducir recurriendo de inmediato a un tratamiento específico, por ejemplo, dexrazoxano (por favor consultar el etiquetado para su uso). 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, se ha notificado de forma casual, fenómenos 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 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 el hidroclicloruro de epirubicina, puede provocar infecciones graves o fatales (ver sección 4.5). No deben administrarse vacunas vivas a los pacientes sometidos a un tratamiento con 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. Los pacientes que deseen tener hijos después de la finalización del tratamiento deben pedir consejo sobre orientación genética si es apropiado y está disponible.

Advertencias y precauciones adicionales para otras vías de administración

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).

Ruta intraarterial - La administración intra arterial de epirubicina (embolia arterial transcáteter para las terapias localizadas o regionales de carcinoma hepatocelular primario o metástasis hepáticas) puede producirse (además de toxicidad sistémica cualitativamente similar a la observada a continuación administración intravenosa de epirubicina) eventos localizados o regionales que incluyen úlceras gastro duodenales (probablemente debido al reflujo de los medicamentos en la arteria gástrica) y estrechamiento de los conductos biliares debido a la colangitis esclerosante inducida por medicamentos. Esta vía de administración puede conducir a una necrosis generalizada del tejido perfundido.

Excipientes de efecto conocido:

Epirubicina Hikma 10 mg/5 ml

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial, es decir, esencialmente 'exento de sodio'.

Epirubicina Hikma 20 mg/10 ml

Este medicamento contiene 34,48 mg de sodio por vial, equivalente al 1,72% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto..

Epirubicina Hikma 50 mg/25 ml

Este medicamento contiene 86,19 mg de sodio por vial, equivalente al 4,31% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Epirubicina Hikma 200 mg/100 ml

Este medicamento contiene 344,73 mg de sodio por vial, equivalente al 17,24% 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 usa básicamente en combinación con otros fármacos 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, 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 del tratamiento.

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

Las antraciclinas incluyendo la 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, pueden presentar un riesgo elevado de desarrollar cardiotoxicidad. La semivida de trastuzumab es aproximadamente de 28-38 días y puede permanecer en la circulación hasta 27 semanas después. Por tanto, si es posible, los médicos deberán evitar tratamientos con antraciclinas hasta 27 semanas después de interrumpir el tratamiento con trastuzumab. 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.

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

Cuando paclitaxel se administra antes de epirubicina, puede aumentar las concentraciones 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 hidrocloreuro de epirubicina cuando el hidrocloreuro 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 epirubicina y paclitaxel debe efectuarse al menos con un intervalo de 24 horas entre los dos fármacos.

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 del hidrocloreto de epirubicina.

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

La coadministración de interferón $\alpha 2b$ puede causar una reducción de la semivida de eliminación terminal y del aclaramiento total 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).

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Ver sección 5.3

Embarazo

Deberá advertirse a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento y deberán utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

Los datos experimentales en animales sugieren que la epirubicina puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si se utiliza epirubicina durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con este medicamento, debe estar informada del posible riesgo para el feto.

No existen estudios en mujeres embarazadas. Sólo debe utilizarse la epirubicina durante el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si epirubicina 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, se debe interrumpir la lactancia antes del tratamiento con este medicamento.

Fertilidad

La 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.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se tienen informes de reacciones adversas especiales relacionadas con los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Se han observado y notificado los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con epirubicina a las siguientes frecuencias:

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,* Pneumonia*			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, neutropenia febril					
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción de anafilaxia*		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia, deshidratación*		Hiperuricemia*		
Trastornos oculares	Queratitis					
Trastornos cardiacos		Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama, bradicardia, insuficiencia cardiaca congestiva				
Trastornos vasculares	Sofocos, Flebitis*	Hemorragia*, rubor*.	Embolismo, Embolismo arterial*, tromboflebitis			Shock*

			s*. Embolismo pulmonar*			
Trastornos del sistema respiratorio y mediastino						
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, estomatitis, inflamación de la mucosa, diarrea,	Dolor gastorintestinal*, erosión gastrointestinal*, úlcera gastrointestinal*.	Hemorragia gastrointestinal*			Disconfrot abdominal y pigmentación bucal*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, toxicidad local.	Rash/picor, hiperpigmentación de la piel y de las uñas*, desordenes en la piel.	Urticaria* Eritema*			Reacción de fotosensibilidad*
Trastornos renales y urinarios	Cromatúria* †					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea					
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Malestar, Pirexia*	Escalofríos*	Astenia			
Exploraciones complementarias	Cambios en los niveles de transaminasas	Disminución de la fracción de eyección				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	cistitis química *§					Hipersensibilidad a la piel irradiada (fenómeno de rellamada) *Δ

* RAM identificado poscomercialización.

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

§ Tras la administración intravesical.

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

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 latente con antraciclinas 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: Grupo 16.1.6 – Agente antineoplásico.
Citotóxicos. Citotóxicos de ADN intercalantes, 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 nucleídos 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, carcinoma de mama, carcinoma pulmonar de Lewis y carcinoma de colon 38. También ha demostrado actividad contra los tumores humanos trasplantados en ratones atímicos desnudos (melanoma, carcinomas de mama, pulmonar, prostático y ovárico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En pacientes con una función hepática y renal normal, se observa un patrón triexponencial de disminución en el nivel en plasma después de la inyección IV. de 60-150 mg/m² del fármaco con una fase inicial muy rápida y una fase terminal lenta con una vida media promedio de unas 40 horas. Estas dosis 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 glucurónidos 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) indican que esta eliminación lenta se debe a una extensa distribución en los tejidos. Aproximadamente 9-10% de la dosis administrada se elimina por excreción urinaria en 48 horas.

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

El medicamento no atraviesa la barrera hematoencefálica

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los principales órganos diana en ratas, conejos y perros después de la dosificación repetida fueron el sistema hemalimfopoyético, tracto gastrointestinal, riñón, hígado y órganos reproductivos. La epirubicina también fue cardiotóxica en la especie analizada.

Era genotóxico, y, al igual que otras antraciclinas, cancerígeno en ratas.

La epirubicina fue embriotóxica en ratas. No se observaron malformaciones en ratas o conejos, pero al igual que otras antraciclinas y fármacos citotóxicos, la epirubicina debe considerarse potencialmente teratogénica.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactato de sodio (solución al 50%)
Ácido clorhídrico (1N) para ajuste de pH
Cloruro sódico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Debe evitarse el contacto de epirubicina con soluciones de pH alcalino, ya que estas provocan la hidrólisis del medicamento, que incluye soluciones que contienen bicarbonato sódico. Sólo deben utilizarse los diluyentes detallados en la sección 6.3.

No se debe mezclar la inyección de epirubicina ni la solución diluida epirubicina con otros medicamentos. Epirubicina no debe mezclarse con heparina dado a la incompatibilidad física con esta sustancia (precipitación).

6.3 Periodo de validez

3 años.

Se ha demostrado estabilidad química y física, tras diluirse con solución de cloruro sódico 0,9% o glucosa 5% durante 72 horas cuando se conserva en el refrigerador.

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 y transportar refrigerado (entre 2°C - 8°C).
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para la conservación después de la dilución ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales transparentes (vidrio Typo I) con tapones de goma de clorobutilo y sello de aluminio.

10 mg/5 ml

Envase con 1 vial de 5 ml solución.

20 mg/10 ml

Envase con 1 vial de 10 ml solución.

50 mg/25 ml

Envase con 1 vial de 25 ml solución.

200 mg/100 ml

Envase con 1 vial de 100 ml solución.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Epirubicina puede diluirse de nuevo con glucosa 5% o cloruro sódico 0,9% y administrarse como una perfusión intravenosa. La solución debe ser preparada inmediatamente antes de ser usada.

La solución inyectable no contiene conservantes y cualquier porción no usada del vial debe eliminarse inmediatamente.

Administración intravenosa

La inyección se puede administrar mediante el tubo de una perfusión intravenosa en flujo uniforme (0,9% cloruro sódico o glucosa 5%). 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 el volumen de la solución para perfusión. No se recomienda una 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.

Desechar cualquier solución no utilizada.

Administración intravesical

La epirubicina se debe ser instilada a través de un catéter y conservarse intravesicalmente durante 1 hora. Durante la instilación, el paciente debe girarse para asegurarse de que la mucosa vesical de la pelvis reciba el contacto más extenso con la solución. Para evitar una dilución indebida con orina, se debe indicar al paciente que no beba ningún líquido en las 12 horas previas a la instilación. Se debe indicar al paciente vaciar la vejiga al final. **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 restrigüe 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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B
Fervença
2075-906 Terrugem SNT
Portugal
Tel: +351 219608410

e-mail: portugalgeral@hikma.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

-

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

Febrero 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2022