Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 7248

BUENOS AIRES, 14 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008228-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FARMORUBICIN DR – FARMORUBICIN RTU / EPIRUBICINA, Forma farmacéutica y concentración: FARMORUBICIN DR: INYECTABLE LIOFILIZADO ENDOVENOSO, EPIRUBICINA 10 mg – EPIRUBICINA 50 mg – EPIRUBICINA 150 mg – FARMORUBICIN RTU: SOLUCION INYECTABLE, EPIRUBICINA 10 mg/ml – EPIRUBICINA 50 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 46.781.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 142 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FARMORUBICIN DR – FARMORUBICIN RTU / EPIRUBICINA, Forma farmacéutica y concentración: FARMORUBICIN DR: INYECTABLE LIOFILIZADO ENDOVENOSO, EPIRUBICINA 10 mg – EPIRUBICINA 50 mg – EPIRUBICINA 150 mg - FARMORUBICIN RTU: SOLUCION INYECTABLE, EPIRUBICINA 10 mg/ml – EPIRUBICINA 50 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 46.781 y Disposición Nº 0256/98 propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 85 a 117.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0256/98 los prospectos autorizados por las fojas 85 a 95, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46.781 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-008228-14-1

DISPOSICIÓN Nº 7248

Jfs

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 7248 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 46.781 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FARMORUBICIN DR – FARMORUBICIN RTU / EPIRUBICINA, Forma farmacéutica y concentración: FARMORUBICIN DR: INYECTABLE LIOFILIZADO ENDOVENOSO, EPIRUBICINA 10 mg – EPIRUBICINA 50 mg – EPIRUBICINA 150 mg - FARMORUBICIN RTU: SOLUCION INYECTABLE, EPIRUBICINA 10 mg/ml – EPIRUBICINA 50 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0256/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007646-97-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0321/12.-	Prospectos de fs. 85 a 117, corresponde desglosar de fs. 85 a 95.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización Nº 46.781 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 14 OCT 2014, del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-008228-14-1

DISPOSICIÓN Nº 7248

Jfs

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. FOLIO 85 MESA DE ENTRADAS

FARMORUBICIN
EPIRUBICINA
Inyectable liofilizado endovenoso
Solución inyectable endovenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Italiana

COMPOSICIÓN

FARMORUBICIN DR - Inyectable liofilizado

Cada frasco-ampolla de 10 mg contiene:

Epirubicina clorhidrato	10 mg
Metilparabeno	2 mg
Lactosa	50 mg

Ampolla de disolvente:

Agua para inyectables	5 ml

Cada frasco-ampolla de 50 mg contiene:

Epirubicina clorhidrato	50 mg
Metilparabeno	10 mg
Lactosa	250 mg

Cada frasco-ampolla de 150 mg contiene:

Epirubicina clorhidrato	150 mg
Metilparabeno	30 mg
Lactosa	750 mg

FARMORUBICIN RTU - Solución inyectable lista para usar, 2 mg/ml

Cada frasco-ampolla de 10 mg contiene:

Epirubicina clorhidrato	10 mg
Cloruro de sodio	45 mg
Agua para inyectables c.s.p.	5 ml
Acido clorhídrico c.s.p.	pH = 3,0

Cada frasco-ampolla de 50 mg contiene:

Epirubicina clorhidrato	50 mg
Cloruro de sodio	225 mg
Agua para inyectables c.s.p.	25 ml
Acido clorhídrico c.s.p.	pH=3,0

ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico citotóxico.

INDICACIONES

Farmorubicin está indicado en el tratamiento de:

- Cáncer de mama (con criterio adyuvante, para la enfermedad metastásica y/o localmente avanzada)
- Linfoma no-Hodgkin y Enfermedad de Hodgkin
- Sarcoma de tejidos blandos

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 86 MESA DE ENTRADAS

- Cáncer de estómago
- Cáncer de esófago
- Cáncer de hígado
- Cáncer de páncreas
- Cáncer de cabeza y cuello
- Cáncer de pulmón
- Cáncer de ovario
- Leucemia aguda linfoblástica
- Farmorubicin está indicado también en el tratamiento de tumores vesicales superficiales (carcinoma de células transicionales, carcinoma *in situ*) y profilaxis de la recaída de tumores vesicales superficiales luego de una resección transuretral completa.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

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

La epirubicina forma un complejo con el ADN mediante la intercalación de sus anillos planares entre pares de bases de nucleótidos, con la consiguiente inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y de las proteínas. Esta intercalación desencadena la ruptura del ADN por parte de la topoisomerasa II, lo cual da lugar a la actividad citocida.

La epirubicina también inhibe la actividad de la ADN helicasa, lo cual impide la separación enzimática del ADN de doble cadena y altera la replicación y la transcripción. La epirubicina también está implicada en reacciones de oxidación/reducción mediante la generación de radicales libres citotóxicos. Se piensa que la actividad antiproliferativa y citotóxica de la epirubicina es el resultado de estos u otros posibles mecanismos.

La epirubicina es citotóxica *in vitro* para diversas líneas celulares murinas y humanas establecidas y para cultivos primarios de tumores humanos. También tiene actividad *in vivo* contra diversos tumores murinos y xenoinjertos humanos en ratones atímicos, incluidos los tumores de mama.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de la epirubicina es lineal sobre el intervalo de dosis de 60 a 150 mg/m^2 y la depuración del plasma no se ve afectada por la duración de la infusión o el esquema de administración.

Distribución: Luego de la administración intravenosa, la epirubicina se distribuye rápida y ampliamente en los tejidos. La unión de la epirubicina a las proteínas plasmáticas, sobre todo la albúmina, es de aproximadamente un 77% y no resulta afectada por la concentración del fármaco. La epirubicina también parece concentrarse en los glóbulos rojos; las concentraciones en sangre total son aproximadamente dos veces las del plasma.

Metabolismo: La epirubicina es metabolizada de forma extensa y rápida por el hígado y también por otros órganos y células, incluidos los glóbulos rojos.

Se han identificado cuatro vías metabólicas principales:

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

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 87 MESA DE ENTRADAS

El epirubicinol tiene una actividad citotóxica *in vitro* que es una décima parte de la de la epirubicina. Como los niveles plasmáticos de epirubicinol son más bajos que los del fármaco no modificado, es poco probable que alcancen concentraciones *in vivo* suficientes para producir citotoxicidad. No se ha informado de actividad o toxicidad significativas de los otros metabolitos.

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Deterioro de la función hepática: La epirubicina se elimina tanto por metabolismo hepático como por excreción biliar y la depuración está reducida en pacientes que tienen disfunción hepática. En un estudio sobre el efecto de la disfunción hepática, se clasificó en tres grupos a pacientes con tumores sólidos. Los pacientes del Grupo 1 (n = 22) tenían valores de AST (GOT) en suero por encima del límite superior normal (mediana: 93 UI/L) y niveles normales de bilirrubina en suero (mediana: 0,5 mg/dL) y se les administró epirubicina en dosis de 12,5 a 90 mg/m^2. Los pacientes del Grupo 2 tenían alteraciones tanto de los niveles séricos de AST (mediana: 175 UI/L) como de bilirrubina (mediana: 2,7 mg/dL) y fueron tratados con una dosis de epirubicina de 25 mg/m^2 (n = 8). Su farmacocinética se comparó con la de los pacientes que tenían valores normales de AST y bilirrubina en suero, que recibieron epirubicina en dosis de 12,5 a 120 mg/m^2. La mediana de la depuración plasmática de la epirubicina se redujo en comparación con la de los pacientes que tenían función hepática normal en cerca del 30% en los pacientes del Grupo 1 y en 50% en los pacientes del Grupo 2. No se han evaluado pacientes con un deterioro más grave de la función hepática (ver Posología y Advertencias y Precauciones).

Deterioro de la función renal: No se han observado alteraciones significativas de la farmacocinética de la epirubicina o su principal metabolito, el epirubicinol, en pacientes con creatinina sérica <5 mg/dL. Se informó una reducción del 50% en la depuración plasmática en cuatro pacientes con creatinina sérica $\geq$5 mg/dL (ver Posología y Advertencias y Precauciones). No se han estudiado pacientes en diálisis.

POSOLOGÍA

La epirubicina se usa comúnmente por vía intravenosa. La vía intravesical y la vía intraarterial pueden ser usadas en las siguientes situaciones: la administración intravesical se ha encontrado beneficiosa en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga y en la profilaxis de la recurrencia del tumor luego de resección transuretral, la vía intraarterial de administración también ha sido empleada para producir actividad local intensa con toxicidad general reducida (ver Advertencias y Precauciones).

Administración Intravenosa (I.V.)

La dosis total de epirubicina por ciclo puede variar de acuerdo a su empleo en regímenes específicos (como agente único o en combinación con otras drogas citotóxicas) y de acuerdo a la indicación.
Epirubicina se debe administrar a través de una vía mediante infusión intravenosa de flujo libre (solución salina normal 0,9% o dextrosa al 5%). A fin de reducir al mínimo el riesgo de trombosis o extravasación perivenosa, el tiempo usual de infusión oscila entre 3 y 20 minutos dependiendo de la dosificación y del volumen de la solución para infusión. No se recomienda la inyección en bolo directo debido al riesgo de extravasación, la cual puede sobrevenir aun en presencia de un retorno venoso adecuado cuando se succiona con la aguja (ver Advertencias y Precauciones). Puede producirse fleboesclerosis luego de la inyección en un vaso pequeño o luego de inyecciones repetidas en la misma vena.

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 88 MESA DE ENTRADAS

- *Dosis de inicio en regímenes estándar* Como agente único, la dosis inicial estándar recomendada en adultos es de 60-120 mg/m^2 de área de superficie corporal por ciclo. La dosis inicial recomendada de epirubicina cuando es utilizada como componente de una terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama con ganglio axilar positivo es de 100 a 120 mg/m^2. La dosis total inicial puede darse en una sola administración o dividida en 2 a 3 días consecutivos. Si la recuperación de la toxicidad inducida por epirubicina es normal (particularmente depresión de médula ósea y estomatitis), cada ciclo de tratamiento puede repetirse cada 3 ó 4 semanas. Si la epirubicina se emplea en combinación con otras drogas citotóxicas cuyas toxicidades posiblemente se superponen, la dosis recomendada por ciclo debe ser reducida adecuadamente (ver referencias para indicación específica).
- *Regímenes de altas dosis de inicio:* Altas dosis de inicio de epirubicina pueden ser empleadas en el tratamiento del cáncer de mama y pulmón. Como agente único, la dosis alta de inicio por ciclo recomendada en adultos es de 90-135 mg/m^2 en el día 1 ó 45 mg/m^2 en los días 1, 2, 3 cada 3 a 4 semanas. Si la epirubicina se emplea en combinación con otra terapia, la dosis alta de inicio recomendada en adultos es de 90-120 mg/m^2 en el día 1 cada 3 a 4 semanas.

Modificaciones de Dosis

- *Disfunción renal* La información en pacientes con deterioro renal es limitada en cuanto a la dosis específica recomendada, por lo que debería recomendarse una menor dosis de inicio en pacientes con deterioro renal severo (creatinina sérica > 5 mg/dL).
- *Disfunción hepática* Se recomienda reducir la dosis en pacientes que presenten los siguientes valores en suero:
  - Bilirrubina 1,2 a 3,0 mg/dL o AST 2 a 4 veces sobre el límite superior normal: ½ de la dosis de inicio recomendada.
  - Bilirrubina > 3,0 mg/dL o AST > 4 veces sobre el límite normal: ¼ de la dosis de inicio recomendada.
- *Otras poblaciones especiales* Es posible que haya que considerar administrar dosis de inicio más bajas o implementar intervalos más largos entre ciclos en el caso de pacientes intensamente pretratados o pacientes con infiltración neoplásica de médula ósea (ver Advertencias y Precauciones). En ancianos han sido utilizadas dosis iniciales y regímenes estándar.

Administración Intravesical

La solución de Farmorubicin debe ser instilada mediante el uso de un catéter y debe ser retenida intravesicalmente durante una hora. Durante el curso de esta aplicación, es necesario rotar al paciente para asegurar un mayor y amplio contacto de la solución con la mucosa vesical. A fin de evitar la dilución indebida con orina de la dosis aplicada, deberá instruirse al paciente para que suprima la ingesta de líquidos doce horas antes de la instilación. Al término de la administración el paciente deberá evacuar la vejiga. La administración intravesical no es adecuada para el tratamiento de tumores invasivos que han penetrado en la capa muscular de la pared vesical.

Tumores vesicales superficiales

Instilación única: Se recomienda hacer una única instilación de 80-100 mg inmediatamente después de una resección transuretral (RTU).

Curso de 4-8 semanas seguido de instilación mensual: Se aconseja la instilación semanal de 50 mg diluida en 25 a 50 ml de solución salina, comenzando 2 a 7 días después de la resección transuretral, la misma se repetirá durante 8 semanas. En caso de toxicidad local (cistitis química) se debería reducir la dosis a 30 mg. Los pacientes pueden recibir una instilación semanal de 50 mg, durante 4 semanas, para seguir luego con aplicaciones mensuales de la misma dosis durante 11 meses.

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 89 MESA DE ENTRADAS

Administración intraarterial Los pacientes con carcinoma hepatocelular pueden recibir una infusión en bolo en la arteria hepática principal en dosis de 60 a 90 mg/m^2 a intervalos de 3 semanas a 3 meses o en dosis de 40 a 60 mg/m^2 en ciclos de 4 semanas.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN

Uso intravenoso

Para uso intravenoso, la epirubicina debe ser diluida completamente, en agua para inyectables o en solución fisiológica salina estéril. Es preferible esta última porque permite obtener una solución isotónica con una tolerancia notablemente superior.

Frascos liofilizados	Cantidad de diluyente que se agregará	Concentración final
10 mg	5 ml	2 mg/ml
50 mg	25 ml	2 mg/ml
150 mg	75 ml	2 mg/ml

Uso intravesical

Seleccionada la dosis de Farmorubicin, ésta debe diluirse en 50 ml de solución fisiológica o agua destilada estéril. Luego de agregarle el diluyente, el frasco debe agitarse permanentemente hasta obtener la completa disolución del fármaco.

INCOMPATIBILIDADES

La epirubicina no debe ser mezclada con otras drogas. Debe evitarse el contacto de la droga con soluciones alcalinas ya que esto puede causar hidrólisis de la epirubicina.
La epirubicina no debe mezclarse con la heparina o fluorouracilo debido a la incompatibilidad química que puede llevar a precipitación de la droga.

CONTRAINDICACIONES

En pacientes con hipersensibilidad a la epirubicina, a otros componentes del producto, o a otras antraciclinas o antracenedionas.
Los casos en los cuales los pacientes no deberían ser tratados con epirubicina intravenosa son:

- Mielosupresión inducida por tratamiento quimioterápico o radioterápico precedente
- Severo daño hepático
- Miocardiopatía
- Infarto miocárdico reciente
- Arritmias severas
- Tratamiento previo con dosis acumulativas máximas de epirubicina y/u otra antraciclina y antracenediona (ver Advertencias y Precauciones)
- Embarazo y lactancia
- Recuento de neutrófilos < 1500 células/mm^3

Los casos en los cuales los pacientes no deberían ser tratados con epirubicina intravesical son:

- Infecciones del tracto urinario
- Inflamación vesical
- Hematuria

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

GENERALES: La terapéutica con epirubicina debe ser realizada por médicos experimentados en el empleo de terapia citotóxica.

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 90 MESA DE ENTRADAS

Los pacientes deben haberse recuperado de las toxicidades agudas de otros tratamientos citotóxicos previos (estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) antes de comenzar el tratamiento con epirubicina.
Mientras que el tratamiento con altas dosis de epirubicina (es decir, $\geq$90 mg/m^2 cada 3 a 4 semanas) causa eventos adversos similares generalmente a los causados a dosis estándar (<90 mg/m^2 cada 3 a 4 semanas), el grado de severidad de neutropenia y estomatitis/mucositis puede incrementarse. El tratamiento con altas dosis de epirubicina requiere especial atención por las posibles complicaciones clínicas debido a la profunda mielosupresión.

FUNCIÓN CARDÍACA: La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas. Puede manifestarse como eventos tempranos (agudos) o tardíos (retardados).
Eventos tempranos (es decir, agudos): La cardiotoxicidad temprana de la epirubicina consiste fundamentalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías del electrocardiograma (ECG) como cambios en el segmento ST y onda T inespecíficos. También han sido informados taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular y bradicardia, así como bloqueo atrioventricular y bloqueo de rama. Estos efectos no predicen usualmente el desarrollo subsecuente de cardiotoxicidad tardía, son de escasa relevancia clínica y generalmente no requieren suspender el tratamiento con epirubicina.
Eventos tardíos (es decir, retardados): La cardiotoxicidad retardada, usualmente se desarrolla en etapas tardías del tratamiento con epirubicina o dentro de los 2 ó 3 meses de haber finalizado el mismo, pero eventos posteriores (varios meses a años luego de completado el tratamiento) han sido también reportados. La cardiomiopatía tardía se manifiesta por reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) como: disnea, edema pulmonar, edema por declive, cardiomegalia, hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope cardíaco. La falla cardíaca que amenaza la vida es la forma más severa de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad acumulativa dosis limitante de la droga.
El riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva aumenta rápidamente con el incremento total de dosis acumulativas de epirubicina por encima de 900 mg/m^2, esta dosis acumulativa sólo se excederá con extrema precaución.
La función cardíaca debe evaluarse antes de comenzar un tratamiento con epirubicina y monitorearse durante el mismo, para minimizar el riesgo de un daño cardíaco severo intercurrente. El riesgo puede reducirse mediante monitoreos constantes de la fracción de eyección ventricular izquierda durante el curso del tratamiento, con una descontinuación rápida de la epirubicina ante el primer signo de deterioro funcional. El método de cuantificación más apropiado para evaluaciones repetidas de la función cardíaca (evaluación de la fracción de eyección ventricular izquierda) incluye la angiografía con radionúclidos (MUGA) o el ecocardiograma. Se recomienda una evaluación basal cardíaca con un ECG y una MUGA o un ecocardiograma, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad. Estas determinaciones (MUGA o ecocardiograma) de la fracción de eyección ventricular izquierda deben ser repetidas, particularmente si se alcanzan altas dosis acumulativas de antraciclinas. El método de evaluación seleccionado debe ser siempre el mismo, durante el seguimiento.
Dado el riesgo de desarrollar cardiomiopatía, una dosis acumulativa de 900 mg/m^2 de epirubicina sólo se excederá tomando extremas precauciones.
Los factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante en el área mediastino/pericardio, terapia previa con antraciclinas/antracenedionas, o uso concomitante de cualquier otra droga que altere la contractilidad del miocardio o drogas cardiotóxicas (por ejemplo, trastuzumab). Las antraciclinas, incluyendo epirubicina, no deben ser administradas en combinación con otros agentes cardiotóxicos, a menos que la función cardíaca del paciente sea cuidadosamente monitoreada (ver Interacciones con Medicamentos). Los pacientes que reciben antraciclinas luego de suspender el tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente aquellos con vidas medias prolongadas como el trastuzumab, pueden

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 91 MESA DE ENTRADAS

presentar un aumento del riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media informada del trastuzumab es de aproximadamente 28-38 días y puede persistir en la circulación hasta por 247 semanas. Por lo tanto, los médicos deben evitar el uso de una terapia basada en antraciclinas por 247semanas después de suspender un tratamiento con trastuzumab, siempre que sea posible. Si las antraciclinas son utilizadas antes de este período de tiempo, se recomienda un monitoreo cuidadoso de la función cardíaca. El monitoreo de la función cardíaca debe ser particularmente estricto en pacientes que reciben altas dosis acumulativas y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, la toxicidad cardíaca con epirubicina puede ocurrir a dosis acumulativas menores con o sin factores de riesgo presentes.
Es probable que la toxicidad de la epirubicina y de otras antraciclinas/antracenedionas sea aditiva.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA: Al igual que con otros agentes citotóxicos, la epirubicina puede producir mielosupresión. El perfil hematológico debe ser evaluado antes y durante cada ciclo de terapia, y debe incluir recuento diferencial de leucocitos. Una leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) dosis dependiente y reversible es la manifestación más importante de la toxicidad hematológica de la epirubicina y es la toxicidad aguda dosis-limitante más común de esta droga. La leucopenia y neutropenia generalmente son más severas con regímenes de altas dosis alcanzando su nadir entre los días 10 y 14 luego de administrar epirubicina; esto es generalmente transitorio con recuentos de GB/neutrófilos que retornan a valores normales alrededor del día 21 en la mayoría de los casos. Pueden ocurrir también trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la severa mielosupresión incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

LEUCEMIA SECUNDARIA: Leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, ha sido reportada en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo epirubicina. La leucemia secundaria es más común cuando estas drogas se administran en asociación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN, en sujetos intensamente pretratados con drogas citotóxicas o cuando se han escalado dosis de antraciclinas. Estas leucemias pueden presentar un período de latencia que puede variar entre 1 a 3 años.

GASTROINTESTINAL: La epirubicina es emetogénica. La mucositis/estomatitis generalmente aparece en forma temprana luego de administrar la droga, y si es severa puede progresar en pocos días a ulceraciones mucosas. Muchos pacientes se recuperan de este efecto adverso a la tercera semana del tratamiento.

FUNCIÓN HEPÁTICA: La mayor vía de eliminación de la epirubicina es el sistema hepatobiliar. La bilirrubina sérica total y los niveles de AST deben ser evaluados antes y durante el tratamiento con epirubicina. Los pacientes con elevación de los valores de bilirrubina o AST pueden experimentar lenta eliminación de la droga e incremento de la toxicidad general. Se recomienda reducir la dosis en este tipo de pacientes (ver Propiedades Farmacológicas y Posología). Los pacientes con severo daño hepático no deberían ser tratados con epirubicina (ver Contraindicaciones).

FUNCIÓN RENAL: La creatinina sérica debe ser evaluada antes y durante la terapia. El ajuste de las dosis es necesario en pacientes con niveles de creatinina sérica mayores a 5 mg/dL (ver Posología).

EFECTOS EN EL SITIO DE INYECCIÓN: La fleboesclerosis puede resultar de una inyección en un vaso sanguíneo pequeño o de repetidas inyecciones en la misma vena. El cumplimiento de las normas recomendadas puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el sitio de inyección (ver Posología).

EXTRAVASACIÓN: La extravasación de epirubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, severas lesiones tisulares (vesiculación, celulitis grave) y necrosis. Si se producen signos o

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 92 MESA DE ENTRADAS

síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de epirubicina, debe interrumpirse la infusión de la droga de inmediato.

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL: La epirubicina puede inducir hiperuricemia, como consecuencia del intenso catabolismo de las purinas, que acompaña a la rápida lisis de las células neoplásicas (síndrome de lisis tumoral) inducida por drogas. El monitoreo de los niveles de uricemia, potasio, fosfato de calcio y creatinina sérica debe efectuarse desde el inicio del tratamiento. La hidratación, alcalinización de orina y profilaxis con alopurinol previenen la hiperuricemia y pueden minimizar las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

EFECTOS INMUNOSUPRESORES/ INCREMENTO EN LA SUSCEPTIBILIDAD A LAS INFECCIONES: La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas a los pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluida la epirubicina, puede resultar en infecciones graves o fatales. La vacunación con una vacuna viva debe ser evitada en los pacientes que reciben epirubicina. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

OTRAS: Al igual que con otros agentes citotóxicos, tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolia pulmonar (a veces fatal) han sido informados casualmente con el uso de epirubicina.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ADICIONALES CON OTRAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravesical: La administración de epirubicina por esta vía puede producir síntomas de cistitis química (disuria, poliuria, nocturia, estranguria, hematuria, molestia vesical, necrosis de la pared vesical) y constricción de vejiga. Es preciso prestar especial atención a los problemas de cateterismo (p.ej., obstrucción ureteral debida a tumores intravesicales masivos).

Vía intraarterial: La administración intraarterial de epirubicina (embolización arterial transcatéter para las terapias localizadas o regionales del carcinoma hepatocelular primario o de metástasis hepáticas) puede producir (además de la toxicidad sistémica cualitativamente similar a la que se observa después de la administración intravenosa de la epirubicina) eventos localizados o regionales que incluyen úlceras gastroduodenales posiblemente debidas al reflujo de los fármacos hacia la arteria gástrica y estenosis de los conductos biliares debida a colangitis esclerosante inducida por fármacos. Esta vía de administración puede extender la necrosis del tejido perfundido.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS: La epirubicina se usa principalmente en combinación con otros agentes citotóxicos. Puede sobrevenir toxicidad aditiva, en especial en lo que respecta a los efectos sobre la médula ósea/hematológicos y gastrointestinales (ver Advertencias y Precauciones). El uso de epirubicina en quimioterapia combinada con otras drogas potencialmente cardio y citotóxicas (ej.: 5-fluorouracilo y/o ciclofosfamida) así como también, el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (ej.: drogas bloqueantes de los canales de calcio) requiere un monitoreo cercano de la función cardíaca durante el tratamiento.
La epirubicina es extensamente metabolizada por el hígado. Los cambios en la función hepática inducidos por las terapias concomitantes pueden afectar el metabolismo, la farmacocinética, eficacia terapéutica y/o la toxicidad de la epirubicina (ver Advertencias y Precauciones).
La cimetidina incrementa el AUC de epirubicina en un 50%, por lo que debe suspenderse su empleo durante el tratamiento con epirubicina.
Cuando se administra antes de la epirubicina, el paclitaxel puede causar aumento de las concentraciones plasmáticas de epirubicina no modificada y sus metabolitos, no siendo estos últimos, sin embargo, ni tóxicos ni activos. La administración conjunta de paclitaxel o docetaxel no afectó la farmacocinética de la epirubicina cuando ésta se administró antes del taxano.

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 93 MESA DE ENTRADAS

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS Y TRASTORNOS EN LA FERTILIDAD: La epirubicina es mutagénica, clastogénica, y carcinogénica en animales. La epirubicina puede inducir daños cromosómicos en espermatozoides humanos. Los hombres sometidos a tratamiento con epirubicina deben emplear métodos efectivos de contracepción.
La epirubicina puede causar amenorrea o menopausia precoz en mujeres premenopáusicas.

EMBARAZO:
Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de que no deberían quedar embarazadas durante el tratamiento y que deberían utilizar un método anticonceptivo efectivo.
Los datos experimentales en animales demuestran que la epirubicina puede causar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Por lo tanto debe evitarse el uso durante el embarazo. No hay estudios realizados en mujeres embarazadas. Si se usa epirubicina durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma el medicamento, deberá ser advertida sobre el potencial riesgo para el feto y recomendarle evitar quedar embarazada durante el tratamiento.
Epirubicina sólo se usará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

LACTANCIA: Se desconoce si la epirubicina se excreta por leche materna, pero dado que otras drogas, incluyendo otras antraciclinas, lo hacen y debido al potencial de reacciones adversas serias a causa de la epirubicina en lactantes, se recomienda discontinuar la lactancia antes de iniciar el tratamiento. Se debe evitar la lactancia durante el tratamiento.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y OPERAR MAQUINARIAS: El efecto de la epirubicina sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias no ha sido evaluado sistemáticamente.

REACCIONES ADVERSAS

Estudios clínicos:
Se ha realizado un gran número de estudios clínicos con epirubicina, administrada tanto en dosis convencionales como en dosis altas en diferentes indicaciones. A continuación se enumeran los eventos adversos serios, relacionados con el medicamento, que se presentaron durante los estudios clínicos.
Infecciones e infestaciones: Infección
Neoplasias benignas y malignas: Leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda
*Trastornos de la sangre y el sistema linfático:*anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, neutropenia, leucopenia.
Trastornos del metabolismo y la nutrición: Anorexia
Trastornos oculares: Conjuntivitis/queratitis
Trastornos cardiacos: Insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia ventricular, bloqueo AV, bloqueo de rama, bradicardia
Trastornos vasculares: Tuforadas, tromboembolismo
Trastornos gastrointestinales: Náuseas/vómitos, mucositis/estomatitis, diarrea
Trastornos de piel y tejido celular subcutáneo: Alopecia, toxicidad local, erupción/prurito, alteraciones de la piel
Trastornos del sistema reproductor y la mama: Amenorrea
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración: Malestar general/astenia, fiebre
Investigaciones: Caídas asintomáticas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, alteraciones en los niveles de transaminasas.

Experiencia Post-Comercialización
Infecciones e infestaciones: sepsis, neumonía
Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxia.

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 94 MESA DE ENTRADAS

Trastornos del metabolismo y nutrición: Deshidratación, hiperuricemia.
Trastornos vasculares: Shock, hemorragia, embolismo arterial, tromboflebitis, flebitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: embolismo pulmonar
Trastornos gastrointestinales:, erosiones, ulceraciones, dolor o sensación de ardor, hemorragia, hiperpigmentación de la mucosa oral.
Trastornos de la piel y el tejido celular subcutáneo: Eritema, enrojecimiento, hiperpigmentación de piel y uñas, fotosensibilidad, hipersensibilidad de la piel irradiada (reacción de recuerdo de la radiación: radiation-recall reaction), urticaria.
Trastornos renales y urinarios: Coloración roja de la orina durante 1 a 2 días después de la administración.
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración: Fiebre, escalofríos.
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones derivadas de procedimientos: cistitis química (después de la administración intravesical).

SOBREDOSIFICACIÓN:
La sobredosis aguda con epirubicina resultará en una severa mielosupresión (principalmente leucopenia y trombocitopenia), efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis) y complicaciones cardíacas agudas. El tratamiento de la sobredosis aguda consiste en la hospitalización, el uso de antibióticos intravenosos, transfusiones de sangre y plaquetas, tratamiento y control adecuados de las toxicidades gastrointestinales y cardíacas. La sobredosificación crónica, cuando se exceden los 550 mg/m^2, incrementa el riesgo de cardiomiopatía y podría resultar en ICC; el tratamiento de la ICC no difiere del habitual.
Ante la eventualidad de sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658- 7777

PRESENTACIÓN
Farmorubicin se presenta en forma liofilizada y en solución lista para usar.
Farmorubicin DR 10 mg: 1 frasco ampolla liofilizado y ampolla de disolvente
Farmorubicin DR 50 mg: 1 frasco ampolla liofilizado
Farmorubicin DR 150 mg: 1 frasco ampolla liofilizado
Farmorubicin RTU 10 mg: 1 frasco ampolla con 5 ml.
Farmorubicin RTU 50 mg: 1 frasco ampolla con 25 ml.

CONSERVACIÓN
Liofilizado: Conservar a temperatura ambiente controlada (15° - 25°C)
Solución: Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C y protegido de la luz.
El almacenamiento de la solución para inyección en condiciones de refrigeración puede dar lugar a la formación de un producto en forma de gel. Este producto en forma de gel regresará a una solución ligeramente viscosa a móvil, después de dos hasta máximo cuatro horas de equilibrio a temperatura ambiente controlada (15 - 25°C).

INSTRUCCIONES PARA EL USO Y MANEJO
La epirubicina no es activa cuando es administrada por vía oral y no debe aplicarse por vía intramuscular o intratecal.

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 95

Preparación del polvo liofilizado para administración intravenosa:
Disuelva en solución salina / agua para inyección. El contenido del frasco está a presión negativa.
A fin de reducir al mínimo la formación de aerosol durante la reconstitución, es preciso tener especial cuidado al insertar la aguja.
Se debe evitar la inhalación del aerosol producido durante la reconstitución.
La epirubicina debe ser empleada dentro de las 24 horas siguientes a la penetración del tapón de goma.
Se desechará la solución no utilizada.

Medidas de protección:
Se dan las siguientes recomendaciones de protección dada la naturaleza tóxica de esta sustancia:

- El personal debe tener entrenamiento en las técnicas adecuadas de reconstitución y manejo;
- Las mujeres embarazadas deben ser excluidas de la manipulación de este fármaco;
- El personal que maneje epirubicina debe usar ropa protectora: gafas, batas, guantes desechables y barbijos;
- Se debe definir un área designada para la reconstitución (de preferencia bajo un sistema de flujo laminar); la superficie de trabajo se debe proteger con papel desechable, absorbente, con forro de plástico;
- Todos los artículos utilizados para la reconstitución, administración o limpieza, incluidos los guantes, deben disponerse en bolsas de basura de alto riesgo, para incineración a alta temperatura;
- Los derrames o escapes se deben tratar con hipoclorito de sodio diluido (1% de cloro disponible), preferentemente por remojo, y luego enjuague con agua;
- Todos los materiales de limpieza se deben desechar como se indicó previamente;
- En caso de contacto con la piel debe lavarse bien el área afectada con agua, jabón o una solución de bicarbonato de sodio. Sin embargo, no se debe lesionar la piel usando un cepillo de lavado.
- En caso de contacto con los ojos, se debe mantener retraído el párpado y lavar con copiosas cantidades de agua al menos durante 15 minutos. Inmediatamente buscar la evaluación de un médico.
- Luego de quitados los guantes, siempre lavar las manos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.781

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica".

Elaborado por Actavis Italia SpA, Milán, Italia.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión:
LPD: 06 Mar 2014

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL