



"2015 – Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 2895

BUENOS AIRES, 17 ABR 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011714-14-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EPIRUBICINA IMA / EPIRUBICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, EPIRUBICINA 10 mg - 50 mg, aprobada por Certificado N° 48.407.

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 y Circular N° 4/13.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

MM
R
/



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 2895

Que a fojas 297 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 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada EPIRUBICINA IMA / EPIRUBICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, EPIRUBICINA 10 mg - 50 mg, aprobada por Certificado N° 48.407 y Disposición N° 7262/99, propiedad de la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 270 a 281, para los rótulos, de fojas 234 a 269 para los prospectos y de fojas 282 a 296, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7262/99 los rótulos autorizados por las fojas 270, 273, 276 y 279, los prospectos autorizados por las fojas 234 a 245 y la información

MGA
Rp.
7-



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° 2895

para el paciente autorizada por las fojas 282 a 286, 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 N° 48.407 en los términos de la Disposición ANMAT N° 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 rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011714-14-5

DISPOSICIÓN N° 2895

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Ms
Rg
/



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2895** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.407 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: EPIRUBICINA IMA / EPIRUBICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, EPIRUBICINA 10 mg - 50 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7262/99.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011360-98-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7262/99.	Prospectos de fs. 234 a 269, corresponde desglosar de fs. 234 a 245. Rótulos de fs. 270 a 281, corresponde desglosar de fs. 270, 273, 276 y 279. Información para el paciente de fs. 282 a 296, corresponde desglosar de fs. 282 a 286.

Handwritten signatures and initials:
R.P.
M.A.
/



"2015 – Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización Nº 48.407 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....
17 ABR 2015

Expediente Nº 1-0047-0000-011714-14-5

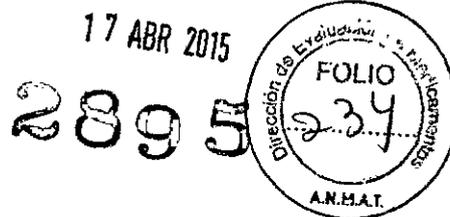
DISPOSICIÓN Nº **2895**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

IMA
Rogelio Lopez

PROYECTO DE PROSPECTO
EPIRUBICINA IMA



EPIRUBICINA IMA
EPIRUBICINA 10 mg
EPIRUBICINA 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de Epirubicina 10 mg contiene:
Epirubicina clorhidrato 10 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato; metilparabeno

Cada frasco ampolla de Epirubicina 50 mg contiene:
Epirubicina clorhidrato 50 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato; metilparabeno

INDICACIONES

Epirubicina se emplea en el tratamiento de enfermedades neoplásicas como:

- Carcinoma de mama.
- Sarcoma de tejidos blandos.
- Carcinoma gástrico.
- Carcinoma de pulmón microcítico.
- Carcinoma ovárico avanzado.

Epirubicina también puede ser utilizada en el tratamiento de tumores vesicales superficiales (Ta/T1 y carcinoma in situ) y profilaxis de la recurrencia de tumores vesicales superficiales tras resección transuretral completa.

Epirubicina puede ser utilizado como agente único o formando parte de diferentes regímenes poliquimioterápicos.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La epirubicina se administra mediante inyección intravenosa o a través de un catéter intravesical. La vía de administración intravesical es beneficiosa en el tratamiento de tumores vesicales superficiales así como en la profilaxis de la recaída de tumores vesicales superficiales con resección transuretral completa. La epirubicina no es activa por vía oral y no debe ser administrada por vía intramuscular ni intratecal.

Administración intravenosa:

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

Se aconseja administrar el medicamento a través de un sistema de perfusión intravenosa (usando solución salina al 0,9% o solución glucosada al 5%), después de comprobar que la aguja está bien insertada en la vena. Para minimizar el riesgo de trombosis o extravasación del medicamento, los tiempos de perfusión habituales oscilan entre 3 y 20 minutos, dependiendo de la dosis y del volumen de la solución a perfundir.

No se recomienda la inyección en bolo debido al riesgo de extravasación, que puede

hca

producirse por aspiración de la aguja, incluso en presencia de un retorno sanguíneo adecuado.

Dosis convencional

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

Dosis altas

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

Epirubicina, a dosis altas puede ser usado como agente único en cáncer de pulmón según las siguientes pautas:

Cáncer de pulmón microcítico (no tratado previamente): 120 mg/m² el día 1, cada 3 semanas. Ajuste de la dosis Insuficiencia hepática Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina: 1,2-3 mg/100 ml o AST entre 2 a 4 veces el límite superior normal) requieren una reducción de la dosis del 50%, mientras que los pacientes con insuficiencia hepática significativa (bilirrubina > 3 mg/100 ml o AST > 4 veces el límite superior normal) necesitan una reducción de la dosis del 75%. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con epirubicina.

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

Población de edad avanzada

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

Otras poblaciones especiales

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

Administración intravesical:

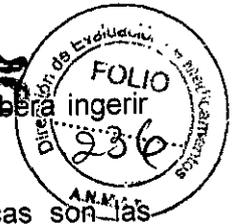
La solución de epirubicina debe ser instilada a través de un catéter, se deja actuar durante una hora, después de la cual se solicita al paciente vaciar la vejiga. Durante la instilación, se debe rotar al paciente para asegurar un mayor contacto de la solución con la mucosa vesical

L.009



de la pelvis. Para evitar una dilución indeseada con la orina, el paciente no deberá ingerir ningún líquido en las 12 horas anteriores a la instilación.

2805



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

Instilación única: Se recomienda una única instilación de 80 a 100 mg inmediatamente tras la resección transuretral.

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

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

CONTRAINDICACIONES

Epirubicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a epirubicina, a cualquiera de sus componentes, a otras antraciclinas o antracenodionas. Asimismo, está contraindicada durante la lactancia.

La administración por vía intravenosa de epirubicina está contraindicada en las siguientes situaciones: -Mielosupresión persistente. -Insuficiencia hepática grave. -Insuficiencia cardiaca grave. -Infarto de miocardio reciente. -Arritmias graves -Tratamientos previos con dosis máximas acumulativas de epirubicina y/u otras antraciclinas o antracenodionas-Pacientes con infecciones sistémicas agudas. -Angina de pecho inestable. -Miocardiopatía.

La administración por vía intravesical de epirubicina está contraindicada en las siguientes situaciones: -Infecciones del tracto urinario. -Inflamación de la vejiga. -Hematuria. -Tumores invasivos que han penetrado en la pared de la vejiga. -Problemas con el cateterismo.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Epirubicina deberá administrarse únicamente bajo la supervisión de médicos con experiencia en la terapia con medicamentos citotóxicos. Se debe contar con instalaciones diagnósticas y terapéuticas adecuadas para la supervisión del tratamiento y de las posibles complicaciones debidas a la mielosupresión, en especial después del tratamiento con dosis altas de epirubicina.

Los pacientes deberán recuperarse de la toxicidad aguda producida por tratamientos citotóxicos previos (tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) antes de comenzar el tratamiento con epirubicina.

El tratamiento a dosis altas (por ejemplo ≥ 90 mg/m² cada 3 ó 4 semanas) puede provocar efectos adversos similares a los que se presentan a dosis estándar (< 90 mg/m² cada 3 ó 4 semanas) aunque la gravedad de la neutropenia y la estomatitis/mucositis, puede ser mayor. Los pacientes que reciben tratamiento con dosis altas de epirubicina habrán de ser monitorizados debido a las posibles complicaciones clínicas derivadas de la mielosupresión profunda.

Efectos en la función cardiaca

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

Acontecimientos precoces (es decir, agudos). La cardiotoxicidad precoz de la epirubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías en el electrocardiograma (ECG), tales como cambios inespecíficos en la onda ST-T. Se han notificado casos de taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular y bradicardia, así como bloqueos atrioventriculares y bloqueo de rama. Estos efectos no predicen el desarrollo de una cardiotoxicidad tardía, raramente son de

1/08

relevancia clínica y, generalmente, son transitorios, reversibles y no requieren la interrupción del tratamiento con epirubicina.

Acontecimientos tardíos (es decir, retardados). La cardiotoxicidad retardada se desarrolla de forma tardía en el curso de la terapia con epirubicina o en los 2-3 meses siguientes a la finalización del tratamiento, aunque se han notificado efectos más tardíos (desde varios meses hasta 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 postural, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. La ICC potencialmente mortal, es la forma más grave de miocardiopatía inducida por antraciclina y representa la toxicidad limitante de las dosis acumulativas.

El riesgo de desarrollar ICC aumenta considerablemente cuando las dosis acumulativas totales de epirubicina superan los 900 mg/m²; debe actuarse con la máxima precaución cuando se supere esta dosis.

Deberá evaluarse la función cardíaca antes de que los pacientes reciban tratamiento con epirubicina y deberá vigilarse a lo largo del tratamiento, para reducir al mínimo el riesgo de que se produzca una alteración cardíaca grave. El riesgo puede reducirse mediante un seguimiento regular de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el tratamiento, interrumpiendo inmediatamente la administración de epirubicina ante la aparición del primer signo de alteración de la función cardíaca. El método cuantitativo apropiado para evaluar repetidamente la función cardíaca (evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) incluye una gammagrafía con adquisición sincronizada múltiple (MUGA) o ecocardiografía. Se recomienda realizar una evaluación de la función cardíaca previo al tratamiento mediante un electrocardiograma y o bien una MUGA o bien una ecocardiografía, especialmente en pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad. Deberán realizarse determinaciones repetidas, por MUGA o por ecocardiografía, de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, particularmente cuando se administren dosis altas acumulativas de antraciclina. La técnica usada para la evaluación debe ser consistente a lo largo del seguimiento.

Debido al riesgo de cardiomiopatía, no se debe exceder una dosis acumulativa de 900 mg/m² a no ser que se proceda con extrema precaución.

Los factores de riesgo de toxicidad cardíaca, incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante del área pericárdica/mediastínica, tratamiento anterior con otras antraciclina o antracenosodionas, uso concomitante de medicamentos con capacidad para suprimir la contractilidad cardíaca u otros medicamentos cardiotóxicos con un aumento del riesgo en pacientes de edad avanzada.

Se realizará un seguimiento especialmente cuidadoso de la función cardíaca en pacientes que reciban dosis altas acumulativas y en los que tienen factores de riesgo. No obstante, puede aparecer cardiotoxicidad causada por epirubicina con dosis acumulativas más bajas, haya o no factores de riesgo cardíaco.

Es probable que la toxicidad de epirubicina y de otras antraciclina o antracenosodionas sea aditiva.

Toxicidad hematológica

Al igual que otros agentes citotóxicos, epirubicina puede causar mielosupresión. El perfil hematológico debe controlarse antes y durante cada ciclo de tratamiento con epirubicina incluyendo recuentos sanguíneos de hematíes, leucocitos, neutrófilos y plaquetas.

La leucopenia dosis-dependiente y reversible y/o la granulocitopenia (neutropenia), son las manifestaciones predominantes de la toxicidad hematológica de epirubicina y es la toxicidad aguda dosis-limitante más común para este medicamento. La leucopenia y neutropenia son más graves a dosis altas, alcanzando el máximo entre los días 10 y 14 tras la administración del medicamento; este hecho generalmente es transitorio y se recuperan los valores normales, en la mayoría de los casos, aproximadamente el día 21. También puede producirse trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de una mielosupresión grave incluyen fiebre, infección, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

mon

Leucemia secundaria

Se han notificado casos de leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclina incluyendo epirubicina. La leucemia secundaria es más frecuente cuando tales medicamentos son administrados en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN o en combinación con radioterapia, cuando los pacientes anteriormente han sido tratados intensamente con medicamentos citotóxicos o cuando las dosis de las antraciclina se han escalado. El periodo de latencia de estas leucemias puede ser de 1 a 3 años.

Efectos gastrointestinales

Epirubicina es emetógena. Generalmente aparece mucositis/estomatitis de manera temprana, tras la administración del medicamento que, si es grave, puede progresar a ulceraciones de la mucosa en algunos días. La mayoría de los pacientes se recuperan de este efecto adverso hacia la tercera semana de tratamiento.

Efectos en la función hepática

La principal vía de eliminación de epirubicina es el sistema hepatobiliar. Los niveles de bilirrubina sérica total y de aspartato transaminasa (AST) deberán ser valorados antes de comenzar el tratamiento y durante el mismo. Los pacientes que tengan alguno de estos dos parámetros elevados, pueden experimentar una disminución en el aclaramiento del medicamento, junto con un aumento de la toxicidad global. Se recomienda administrar dosis más bajas en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con epirubicina.

Efectos en la función renal

La creatinina sérica deberá ser valorada antes y durante la terapia. El ajuste de dosis será necesario en pacientes cuyos valores de creatinina sérica sean superiores a 5 mg/100 ml.

Efectos en el lugar de inyección

La inyección en un vaso pequeño o las inyecciones repetidas en la misma vena, pueden causar fleboesclerosis. Siguiendo el procedimiento de administración recomendado se puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el lugar de inyección.

Extravasación

La extravasación de epirubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones tisulares graves (formación de vesículas y celulitis grave) y necrosis. En caso de que los signos y síntomas de la extravasación ocurran durante la administración intravenosa de epirubicina, la perfusión del medicamento deberá detenerse inmediatamente. Los efectos adversos de la extravasación de las antraciclina pueden prevenirse o reducirse con el uso inmediato de un tratamiento específico, por ejemplo dexrazoxano (consultar la ficha técnica del medicamento para más información sobre el uso). El dolor local puede mejorarse enfriando la zona y manteniéndola fría, usando ácido hialurónico y dimetilsulfóxido (DMSO). Se habrá de hacer un seguimiento cuidadoso a los pacientes en el periodo posterior, ya que la necrosis puede aparecer algunas semanas después. Si se produjera extravasación, se habrá de consultar a un cirujano plástico con el fin de valorar el adecuado tratamiento de la zona.

Otros efectos

Al igual que otros agentes citotóxicos, se han notificado casos de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolismo pulmonar (en algunos casos mortal) durante el uso de epirubicina.

Síndrome de lisis tumoral

Al igual que otros agentes citotóxicos, Epirubicina puede inducir hiperuricemia como resultado del elevado catabolismo de las bases púricas que acompaña a la rápida lisis de las células neoplásicas producida por el medicamento (síndrome de lisis tumoral). Deberán evaluarse los niveles en sangre de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina, tras el tratamiento inicial. Hidratar, alcalinizar la orina y llevar a cabo una profilaxis con alopurinol



para prevenir la hiperuricemia puede reducir al mínimo las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Efectos inmunosupresores/aumento de la susceptibilidad a las infecciones

La administración de vacunas de virus vivos o atenuados en pacientes inmunocomprometidos por el uso de agentes quimioterápicos incluyendo epirubicina, puede provocar infecciones graves o fatales. En pacientes en tratamiento con epirubicina, no se deben administrar vacunas de virus vivos. Se podrán administrar vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

Sistema reproductor

Epirubicina puede ser genotóxico. Tanto los pacientes varones como las mujeres que reciban tratamiento con epirubicina deben usar métodos anticonceptivos adecuados. Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener niños tras la finalización del tratamiento.

Advertencias adicionales y precauciones para otras vías de administración

Administración intravesical

La administración de epirubicina puede originar síntomas de cistitis química (tales como disuria, poliuria, nicturia, estranguria, hematuria, molestias vesicales o necrosis de la pared vesical) y la constricción de la vejiga. Es necesario prestar una especial atención a los problemas de cateterización (por ejemplo obstrucción ureteral debido a masas tumorales intravesicales).

INTERACCIONES

Epirubicina se utiliza principalmente en combinación con otros agentes citotóxicos. Pueden aparecer toxicidades aditivas que producen fundamentalmente efectos sobre médula ósea/hematológicos y gastrointestinales. Se debe monitorizar la función cardíaca de los pacientes en tratamiento con epirubicina en combinación con otros quimioterápicos con potencial cardiotoxico (por ejemplo, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, taxanos, cisplatino), así como cuando se administre epirubicina en combinación con otros agentes cardioactivos (por ej: bloqueantes de los canales de calcio).

Epirubicina se metaboliza en su mayoría en el hígado. Por ello, cambios en la función hepática inducidos por los tratamientos concomitantes pueden afectar al metabolismo de epirubicina, a su farmacocinética, a su eficacia terapéutica y/o a su toxicidad.

Las antraciclinas, incluyendo epirubicina, no deben administrarse en combinación con otros agentes cardiotoxicos, a menos que se realice un seguimiento cuidadoso de la función cardíaca del paciente. En pacientes que reciban antraciclinas tras el tratamiento con otros agentes cardiotoxicos, especialmente de vida media prolongada como trastuzumab, puede aumentar el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media de trastuzumab es de aproximadamente 28,5 días y puede permanecer en sangre hasta 24 semanas. Por ello cuando sea posible, no se deberían administrar antraciclinas hasta pasadas 24 semanas de la finalización del tratamiento con trastuzumab. En el caso de que se administrara este tratamiento antes de dicho periodo, se recomienda monitorizar estrechamente la función cardíaca del paciente.

En pacientes en tratamiento con epirubicina, no se deben administrar vacunas de virus vivos. Se podrán administrar vacunas muertas o inactivadas aunque la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

Cimetidina incrementa el área bajo la curva (AUC) de epirubicina en un 50% por lo que deberá interrumpirse su administración durante el tratamiento con epirubicina.

Paclitaxel administrado antes que epirubicina puede originar un aumento en las concentraciones plasmáticas de epirubicina y sus metabolitos, no siendo estos últimos sin embargo, ni tóxicos ni activos. La administración de paclitaxel o docetaxel no afecta a la farmacocinética de epirubicina cuando ésta se administra antes que el taxano. Esta combinación puede utilizarse cuando se administran escalonadamente estos medicamentos. La perfusión de epirubicina y paclitaxel debe realizarse con al menos 24 horas de intervalo entre los dos medicamentos.



Un estudio demostró que cuando se administra docetaxel inmediatamente después de epirubicina, pueden incrementarse las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de epirubicina.

Dexverapamilo puede alterar la farmacocinética de epirubicina y puede provocar un aumento de los efectos mielosupresores del medicamento.

La quinina puede acelerar la distribución de epirubicina desde la sangre a los tejidos y puede tener efecto en la disminución de glóbulos rojos producida por epirubicina.

La administración concomitante con interferón- α 2b puede producir una reducción en la semivida de eliminación terminal y en el aclaramiento total de epirubicina.

Se debe considerar la posibilidad de que aparezca una alteración marcada de la hematopoyesis cuando los pacientes hayan recibido tratamiento previo con medicamentos que alteren la médula ósea (por ejemplo agentes citostáticos, sulfonamida, cloranfenicol, difenilhidantoina, derivados de amidopirina y agentes antiretrovirales).

Puede ocurrir un aumento de la mielosupresión, en pacientes tratados con antraciclinas y dexrazonano en combinación.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Alteraciones en la fertilidad

Epirubicina puede inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos. Los varones que estén en tratamiento con epirubicina deben emplear métodos anticonceptivos eficaces y si fuera necesario buscar consejo médico acerca de la conservación del semen, ya que epirubicina puede producir infertilidad irreversible.

Epirubicina puede causar amenorrea o menopausia prematura en mujeres premenopáusicas.

Embarazo

Datos experimentales en animales sugieren que la epirubicina puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. Si una mujer recibe epirubicina durante el embarazo o queda embarazada mientras está recibiendo el medicamento, se le debe advertir del potencial riesgo para el feto y considerar la posibilidad de asesoramiento genético.

No existen estudios en mujeres embarazadas. Este medicamento sólo debe administrarse durante el embarazo, si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si la epirubicina se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos, incluyendo otras antraciclinas, se excretan en la leche humana y dadas las potenciales reacciones adversas graves que epirubicina puede producir en niños lactantes, las madres deberán interrumpir la lactancia antes de usar este medicamento.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de epirubicina sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Epirubicina puede causar episodios de náuseas y vómitos, los cuales pueden producir una alteración temporal de la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección
	Frecuencia no conocida	Shock séptico, sepsis, neumonía
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Raras	Leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Mielosupresión (leucopenia, granulocitopenia y neutropenia, anemia y neutropenia febril)
	Poco frecuentes	Trombocitopenia

100



	Frecuencia no conocida	Hemorragia e hipoxia tisular como resultado de la mielosupresión
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia, deshidratación
	Raras	Hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Mareos
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Conjuntivitis, queratitis
Trastornos cardiacos	Raras	Insuficiencia cardiaca congestiva (disnea, edema, hepatomegalia, ascitis, edema pulmonar, derrame pleural, ritmo de galope), cardiotoxicidad (anomalías en el electrocardiograma, arritmias, miocardiopatía), taquicardia ventricular, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama.
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos
	Poco frecuentes	Flebitis, tromboflebitis
	Frecuencia no conocida	Shock, tromboembolismo incluyendo embolismo pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Mucositis, esofagitis, estomatitis, vómitos, diarrea, náuseas e hiperpigmentación de la mucosa oral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia
	Raras	Urticaria
	Frecuencia no conocida	Toxicidad local, rash, picor, cambios en la piel, eritema, rubefacción, hiperpigmentación de la piel y de las uñas, fotosensibilidad, hipersensibilidad de la piel irradiada (reacción de recuerdo de la radiación)
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Coloración rojiza de la orina durante 1 ó 2 días tras la administración del medicamento
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raras	Amenorrea, azoospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuentes	Eritema en el lugar de perfusión
	Raras	Malestar, astenia, fiebre, escalofríos
Exploraciones complementarias	Raras	Cambios en los niveles de transaminasas

2895



	Frecuencia no conocida	Disminución asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Se han observado casos de cistitis química, algunas veces hemorrágica, tras la administración intravesical

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con epirubicina, con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes (\square 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). Más del 10% de los pacientes tratados pueden desarrollar reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes son: mielosupresión, reacciones adversas gastrointestinales, anorexia, alopecia e infección.

Administración intravesical:

Tanto las reacciones adversas sistémicas graves como las reacciones alérgicas son raras, ya que sólo una pequeña cantidad de la sustancia activa es reabsorbida tras la administración intravesical. Se han notificado frecuentemente reacciones locales tales como sensación de quemazón y micciones frecuentes (polaquiuria). Se han notificado ocasionalmente cistitis bacterianas o químicas. La mayoría de estas reacciones adversas son reversibles.

SOBREDOSIS

Una sobredosis aguda con epirubicina provocará mielosupresión grave (principalmente leucopenia y trombocitopenia), efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis) y complicaciones cardíacas agudas. Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca tardía con antraciclina de varios meses a años después de finalizado el tratamiento (ver sección 4.4). Se deberá monitorizar rigurosamente a los pacientes y en el caso de que aparezcan signos de insuficiencia cardíaca se aplicarán las medidas terapéuticas convencionales.

Tratamiento: Sintomático. Epirubicina no puede ser eliminado por diálisis. El tratamiento durante este periodo consistirá en medidas de soporte adecuadas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 y 0800 444 8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 3330160

FARMACODINAMIA

LGA



Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas. Antraciclínas y sustancias relacionadas. Código ATC: L01DB03.

La epirubicina es un agente citotóxico que pertenece al grupo de las antraciclínas. Aunque se sabe que las antraciclínas 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 del medicamento. 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/m² y la depuración del plasma no se ve afectada por la duración de la perfusión o el esquema de administración.

Distribución

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

Metabolismo

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

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

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 medicamento no modificado, es poco probable que alcancen concentraciones in vivo suficientes para producir citotoxicidad. No se ha observado actividad o toxicidad significativas de los otros metabolitos.

Eliminación

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 un 35% y 20% de la dosis administrada se recuperó como epirubicina o sus principales metabolitos en la bilis y la orina, respectivamente, 4 días después del tratamiento.

MOA



El medicamento no cruza la barrera hematoencefálica. Cuando EPIRUBICINA se administra intravascularmente, la absorción sistémica es mínima.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Alteración 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/100 ml) y se les administró epirubicina en dosis de 12,5 a 90 mg/m². Los pacientes del Grupo 2 tenían alteraciones tanto de los niveles séricos de AST (mediana: 175 UI/L) como de bilirrubina (mediana: 2,7 mg/100 ml) y fueron tratados con una dosis de epirubicina de 25 mg/m² (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/m². La mediana del aclaramiento plasmático 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.

Alteración renal:

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

INCOMPATIBILIDADES

La epirubicina no debe mezclarse con heparina, ya que da lugar a la formación de un precipitado. Debe evitarse el contacto prolongado con cualquier solución de pH alcalino, ya que podría producir una hidrólisis del medicamento. En terapias combinadas con otros antineoplásicos no es recomendable mezclarlos en la misma jeringa.

PRESENTACIONES

Un estuche conteniendo un frasco ampolla de Epirubicina 10 mg.
Un estuche conteniendo un frasco ampolla de Epirubicina 50 mg.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura menor a 25°C protegido de la luz.

RECONSTITUCIÓN

Se deben reconstituir los viales con 5 y 25 ml de cloruro de sodio (0,9%) para dar una concentración final de 2 mg/ml. No se recomienda el uso de diluyentes bacteriostáticos. Después del agregado del diluyente, el vial debe ser agitado hasta que el contenido esté completamente disuelto. Se puede formar una suspensión que se disolverá completamente al ser nuevamente agitado. La solución reconstituida es estable durante 24 hs a temperatura ambiente y durante 48 hs en refrigerador a 2° a 8°C. La solución debe ser protegida de la exposición a la luz directa y cualquier resto debe ser descartado.

Administración intravenosa

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

Administración intravesical

100%

2895



Para la administración por vía intravesical debe diluirse la dosis prevista (en forma de solución reconstituida) en solución fisiológica salina estéril o agua para preparaciones inyectables hasta alcanzar un volumen de 50 ml.

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

Medidas de protección

Debido a la naturaleza tóxica del compuesto, deberán seguirse las siguientes recomendaciones de protección:

- El personal deberá estar instruido en las técnicas de reconstitución y manipulación.
- Las personas embarazadas evitarán manipular este medicamento.
- El personal que manipule epirubicina deberá llevar ropa de protección: gafas protectoras, batas, guantes y mascarillas desechables.
- Realizar la reconstitución en una zona designada para ello (preferiblemente bajo un sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo deberá protegerse mediante un papel absorbente, plastificado y desechable.
- Todo el material utilizado para la reconstitución, administración o limpieza, incluyendo los guantes, deberá disponerse en bolsas de materiales residuales de alto riesgo para su destrucción mediante incineración a alta temperatura.
- Cualquier derrame o escape deberá tratarse con solución de hipoclorito de sodio diluida (cloro al 1% disponible), preferiblemente por remojado, y posteriormente con agua.
- Todos los materiales de limpieza deberán desecharse como se ha indicado anteriormente.
- En caso de contacto con la piel, lavar bien el área afectada con agua y jabón o con solución de bicarbonato de sodio. De cualquier modo, no frotar la piel con un cepillo.
- En caso de contacto con los ojos, retirar el/los párpado/s y lavar el/los ojo/s afectado/s con abundante cantidad de agua durante 15 minutos por lo menos. Posteriormente, procurar atención médica.
- Lavar siempre las manos después de quitarse los guantes.

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.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 48.407

Fecha de la última revisión: Julio 2014

Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Kon

279

2895

**PROYECTO DE ESTUCHE
EPIRUBICINA IMA
EPIRUBICINA 50 MG**

**EPIRUBICINA IMA
EPIRUBICINA 50 mg**

Poivo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de epirubicina 50 mg contiene:
Epirubicina clorhidrato 50 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato; metilparabeno

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservar a temperatura menor a 25°C protegido de la luz.

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 48.407

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma
de Buenos Aires, República Argentina. Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:
Venc:

MOA

**PROYECTO DE ESTUCHE
EPIRUBICINA IMA
EPIRUBICINA 10 MG**

2895



**EPIRUBICINA IMA
EPIRUBICINA 10 mg**

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de epirubicina 10 mg contiene:
Epirubicina clorhidrato 10 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato; metilparabeno

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservar a temperatura menor a 25°C protegido de la luz.

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 48.407

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:
Venc:

MOA



2895

**PROYECTO DE ETIQUETA
EPIRUBICINA IMA
EPIRUBICINA 50 MG**

EPIRUBICINA IMA

EPIRUBICINA 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de epirubicina 50 mg contiene:

Epirubicina clorhidrato 50 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato; metilparabeno

Conservar a temperatura menor a 25°C protegido de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 48.407

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes

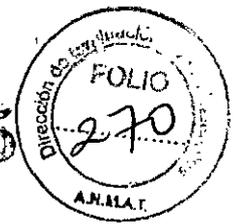
Lote:

Venc:

MCS

PROYECTO DE ETIQUETA
EPIRUBICINA IMA
EPIRUBICINA 10 MG

2895



EPIRUBICINA IMA
EPIRUBICINA 10 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de epirubicina 10 mg contiene:
Epirubicina clorhidrato 10 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato; metilparabeno

Conservar a temperatura menor a 25°C protegido de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 48.407

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes

Lote:
Venc:

1002

A handwritten signature or scribble consisting of several overlapping loops and lines.

**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

2895



EPIRUBICINA IMA

EPIRUBICINA 10 mg

EPIRUBICINA 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

- **Contenido del prospecto:**
- Qué es epirubicina y para qué se utiliza
- Antes de usar epirubicina
- Cómo usar epirubicina
- Posibles efectos adversos
- Conservación de epirubicina

QUÉ ES EPIRUBICINA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Epirubicina es un medicamento de tipo antibiótico anticanceroso que pertenece al grupo de las antraciclinas y se utiliza para el tratamiento de diferentes tipos de cánceres, administrado por vía intravenosa (en una vena) o por vía intravesical (inyección directa en la vejiga urinaria). Epirubicina actúa de forma citotóxica: inhibiendo el ciclo celular e impidiendo la proliferación de células cancerígenas.

Epirubicina puede utilizarse sola o combinada con otros medicamentos, en el tratamiento de los siguientes tipos de cánceres:

- Cáncer de mama.
- Sarcoma de tejidos blandos: tumores malignos que pueden afectar a los cartílagos, músculos, grasa, vasos sanguíneos, u otros.
- Cáncer de estómago.
- Cáncer de pulmón de células pequeñas (un tipo especial de cáncer de pulmón).
- Cáncer de ovario avanzado.
- Tumores tempranos (superficiales) de la vejiga y como prevención de posibles recaídas después de la cirugía.

QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR EPIRUBICINA

No use epirubicina:

- Si es alérgico al principio activo, a otros agentes anticancerosos del mismo grupo (antraciclinas) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

No use Epirubicina si la administración es por vía intravenosa:

- Si tiene menos células sanguíneas de lo normal, disminuye la actividad de la médula ósea,

MOM

alterando la capacidad de combatir infecciones o enfermedades.

-Si tiene o ha tenido problemas graves de hígado.

-Si tiene problemas cardíacos graves (insuficiencia cardíaca grave, infarto de miocardio reciente, arritmias graves, angina de pecho inestable y miocardiopatía).

-Si ha estado en tratamiento previamente con dosis altas de epirubicina u otros agentes anticancerosos del mismo grupo (antraciclinas). Estos medicamentos tienen efectos adversos similares.

-Si tiene una infección aguda generalizada grave.

No use Epirubicina si la administración es por vía intravesical:

-Si tiene infecciones en el aparato urinario, inflamación de la vejiga o sangre en la orina.

-Si tiene un tumor que ha penetrado en la pared de la vejiga.

-Si tiene problemas con el cateterismo (tubo en la vejiga).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar epirubicina.

-Si tiene o ha tenido problemas cardíacos o si recibe o ha recibido o está recibiendo radioterapia en zonas próximas al corazón.

-Si ha recibido tratamiento con otras antraciclinas.

-Si está en tratamiento con otros medicamentos para tratar el cáncer.

-Si está en tratamiento con otros medicamentos capaces de suprimir la contracción del corazón.

-Si su sistema inmunitario está alterado, es decir, ha perdido la capacidad de combatir infecciones o enfermedades.

-Si tiene o ha tenido problemas de hígado.

-Si tiene o ha tenido problemas de riñón.

-Si tiene o ha tenido gota, ya que epirubicina puede producir elevación del ácido úrico.

-Si tiene que ser vacunado mientras está en tratamiento con este medicamento, ya que no se deben administrar vacunas de virus vivos o atenuados y además la respuesta a las vacunas muertas o inactivadas puede verse disminuida.

-Si nota una sensación de molestia en el lugar de la inyección o sus proximidades durante la perfusión (posible pérdida de líquido hacia el tejido circundante).

-Si padece estomatitis o mucositis (labios doloridos o úlceras en la boca).

-Si está embarazada o cree que pudiera estarlo (ver sección Embarazo, lactancia y fertilidad).

-Si está amamantando a su hijo (ver sección Embarazo, lactancia y fertilidad).

-Si es usted varón o mujer, debe utilizar métodos contraceptivos eficaces durante el tratamiento con epirubicina, dado el potencial tóxico del medicamento (ver sección Embarazo, lactancia y fertilidad).

Niños y adolescentes

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

Uso de epirubicina con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Es posible que puedan aumentar los efectos adversos o modificar la acción de otros medicamentos como por ejemplo los que se utilizan para el tratamiento de alteraciones del corazón, para el tratamiento del cáncer, para el tratamiento de úlceras y medicamentos que alteran el sistema inmunitario.

No se deben administrar determinados tipos de vacunas (vivas y atenuadas) durante el tratamiento con epirubicina.



2805

100

A handwritten signature or set of initials in black ink, located in the bottom right corner of the page.

2895



Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No debe utilizar epirubicina durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Su médico le informará de los riesgos potenciales de recibir este medicamento durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil y pacientes varones deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con epirubicina. No debe amamantar a su hijo durante el tratamiento con epirubicina.

Epirubicina puede ocasionar pérdida de la menstruación e infertilidad durante el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de epirubicina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Se desconoce si epirubicina tiene algún efecto sobre la capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas. No obstante, no debe conducir si experimenta algún acontecimiento adverso (náuseas o vómitos), que modifique la capacidad de conducir vehículos o manejar máquinas.

Epirubicina contiene parahidroxibenzoato de metilo

Epirubicina puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo (sensación repentina de ahogo) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo.

CÓMO USAR EPIRUBICINA

Epirubicina debe administrarse sólo bajo la supervisión de un médico con experiencia en la utilización de este tipo de tratamientos. Consulte con su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Su médico establecerá la dosis y duración del tratamiento así como la vía de administración más adecuada para usted, de acuerdo a su estado y a la respuesta al tratamiento. Su médico le indicará el número de ciclos de tratamiento que usted necesita.

Si usa más epirubicina de la que debe

Este medicamento le será administrado en el hospital, por lo que es poco probable que reciba más epirubicina de la que debiera; sin embargo podrían aparecer algunos de los efectos adversos graves conocidos del medicamento.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, epirubicina puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Los efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes) incluyen:

- Disminución de la producción de células sanguíneas en la médula ósea (mielosupresión) que incluye disminución en el número de distintos tipos de glóbulos blancos (leucopenia, granulocitopenia, neutropenia y neutropenia febril), disminución del número de glóbulos rojos

1000

(anemia).

- Caída del cabello (alopecia).
- Color rojizo en la orina durante 1 ó 2 días tras la administración del medicamento, esto es normal y no debe preocuparse.

Los efectos adversos frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes) incluyen:

- Inflamación de las mucosas del tracto gastrointestinal (mucositis), inflamación del esófago (esofagitis), inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis), vómitos, diarrea, náuseas e hiperpigmentación (manchas pardas) en la mucosa oral.
- Pérdida de apetito (anorexia), deshidratación.
- Infección.
- Sofocos.
- Enrojecimiento de la piel (eritema) en el lugar de la administración del medicamento.
- Cistitis tras la administración del medicamento directamente en la vejiga, en algunos casos puede aparecer sangre en la orina.

Los efectos adversos poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes) incluyen:

- Disminución del número de plaquetas (trombocitopenia).
- Inflamación de una vena (flebitis), inflamación de una vena por la presencia de un coágulo de sangre (tromboflebitis).

Los efectos adversos raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes) incluyen:

- Cambios en los niveles de las enzimas del hígado (transaminasas) que indican posibles problemas en el hígado.
- Alteraciones cardíacas (insuficiencia cardíaca congestiva) que puede provocar dificultad para respirar (disnea), acumulación de líquido (edema), aumento del tamaño del hígado (hepatomegalia), acumulación de líquido en el abdomen (ascitis), acumulación de líquido en el pulmón (edema pulmonar), acumulación de líquido entre la membrana que recubre al pulmón y la cavidad torácica (derrame pleural), alteración en el ritmo del corazón (ritmo de galope).
- Toxicidad cardíaca que puede provocar anomalías en el electrocardiograma, trastornos en el ritmo cardíaco (arritmias), alteración del músculo del corazón (miocardiopatía). Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia ventricular), disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia), trastornos en la conducción de los impulsos del corazón (bloqueo auriculoventricular y bloqueo de rama).
- Mareos.
- Ronchas rojizas y picor en la piel (urticaria).
- Aumento del ácido úrico en sangre (hiperuricemia).
- Tumor maligno del tejido formador de la sangre (distintos tipos de leucemias: leucemia linfocítica aguda y leucemia mielógena aguda).
- Malestar, sensación de cansancio (astenia), fiebre, escalofríos.
- Reacción alérgica grave (anafilaxia).
- Ausencia de la menstruación (amenorrea), disminución del número de espermatozoides en el semen (azoospermia).

Los efectos adversos de frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) incluyen:

- Alteración en las pruebas para determinar el funcionamiento del corazón (disminución asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo).
- Hemorragia y falta de oxígeno en los tejidos como consecuencia de la disminución de la función de la médula ósea.
- Inflamación de la conjuntiva del ojo (conjuntivitis), inflamación de la córnea (queratitis).
- Toxicidad en la piel próxima a la zona de administración del medicamento, erupción en la piel (rash), picor, cambios en la piel, enrojecimiento de la piel (eritema), aparición de color

NO.



rojizo en la piel y en las mucosas (rubefacción), hiperpigmentación de la piel y de las uñas, sensibilidad a la luz (fotosensibilidad), hipersensibilidad de la piel irradiada (reacción de recuerdo a la radiación).

- Shock causado por una infección generalizada (shock séptico), infección generalizada (sepsis), neumonía.
- Shock, obstrucción de una arteria (tromboembolismo) incluyendo la arteria pulmonar (tromboembolismo pulmonar).

Cuando se administra el medicamento directamente en la vejiga para el tratamiento de tumores superficiales de ésta, las reacciones alérgicas graves son raras, pero pueden aparecer reacciones locales tales como sensación de quemazón en la vejiga y puede aumentar el número de veces que orina. También puede aparecer cistitis. Estas reacciones adversas suelen ser reversibles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234.

CONSERVACIÓN DE EPIRUBICINA

Conservar a temperatura menor a 25°C protegido de la luz.
Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 48.407

Fecha de la última revisión: Julio 2014

Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674