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

DISPOSICIÓN Nº 0031

BUENOS AIRES, 04 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017064-09-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MR PHARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional

de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

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

DISPOSICIÓN Nº 0031

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial EPIRUBICINA MR PHARMA y nombre/s genérico/s EPIRUBICINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por MR PHARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o

importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-017064-09-4

DISPOSICIÓN Nº: 0031

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0031

Nombre comercial: EPIRUBICINA MR PHARMA

Nombre/s genérico/s: EPIRUBICINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, LA MATANZA, PROV. DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: EPIRUBICINA MR PHARMA

Clasificación ATC: L01DB03.

Indicación/es autorizada/s: LA EPIRUBICINA HA DEMOSTRADO EFECTIVIDAD TERAPEUTICA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SIGUIENTES TUMORES MALIGNOS: CÁNCER DE MAMA, CÁNCER DE PULMÓN A PEQUEÑAS CÉLULAS, CARCINOMA TRANSICIONAL DE VEJIGA , CÁNCER DE ESTÓMAGO , OVARIO , SARCOMAS DE PARTES BLANDAS, OSTEOSARCOMAS, CARCINOMA DE ESÓFAGO, PÁNCREAS, CARCINOMA HEPATOCELULAR PRIMARIO, TUMORES DE CABEZA Y CUELLO,

LINFOMA NO HODGKIN, ENFERMEDAD DE HODGKIN.

Concentración/es: 10 MG de EPIRUBICINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EPIRUBICINA CLORHIDRATO 10 MG.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 50 MG, MANITOL 50 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV PARA INFUSIÓN.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL

Presentación: POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS (LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: : POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS (LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30ºC PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE(2).

Nombre Comercial: EPIRUBICINA MR PHARMA.

Clasificación ATC: L01DB03.

Indicación/es autorizada/s: LA EPIRUBICINA HA DEMOSTRADO EFECTIVIDAD TERAPEUTICA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SIGUIENTES TUMORES MALIGNOS:

CÁNCER DE MAMA, CÁNCER DE PULMÓN A PEQUEÑAS CÉLULAS, CARCINOMA TRANSICIONAL DE VEJIGA , CÁNCER DE ESTÓMAGO , OVARIO , SARCOMAS DE PARTES BLANDAS, OSTEOSARCOMAS, CARCINOMA DE ESÓFAGO, PÁNCREAS, CARCINOMA HEPATOCELULAR PRIMARIO, TUMORES DE CABEZA Y CUELLO, LINFOMA NO HODGKIN, ENFERMEDAD DE HODGKIN.

Concentración/es: 50 MG de EPIRUBICINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EPIRUBICINA CLORHIDRATO 50 MG.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 250 MG, MANITOL 250 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV PARA INFUSION

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL

Presentación: POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS (LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS (LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30ºC PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 0031

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 0031

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017064-09-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0031, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por MR PHARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: EPIRUBICINA MR PHARMA

Nombre/s genérico/s: EPIRUBICINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, LA MATANZA, PROV. DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: EPIRUBICINA MR PHARMA.

Clasificación ATC: L01DB03.

Indicación/es autorizada/s: LA EPIRUBICINA HA DEMOSTRADO EFECTIVIDAD TERAPEUTICA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SIGUIENTES TUMORES MALIGNOS:

CÁNCER DE MAMA, CÁNCER DE PULMÓN A PEQUEÑAS CÉLULAS, CARCINOMA TRANSICIONAL DE VEJIGA , CÁNCER DE ESTÓMAGO , OVARIO , SARCOMAS DE PARTES BLANDAS, OSTEOSARCOMAS, CARCINOMA DE ESÓFAGO, PÁNCREAS, CARCINOMA HEPATOCELULAR PRIMARIO, TUMORES DE CABEZA Y CUELLO, LINFOMA NO HODGKIN, ENFERMEDAD DE HODGKIN.

Concentración/es: 10 MG de EPIRUBICINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EPIRUBICINA CLORHIDRATO 10 MG.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 50 MG, MANITOL 50 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV PARA INFUSIÓN.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL

Presentación: POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS (LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: : POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS (LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30ºC PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE(2).

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

Nombre Comercial: EPIRUBICINA MR PHARMA.

Clasificación ATC: L01DB03.

Indicación/es autorizada/s: LA EPIRUBICINA HA DEMOSTRADO EFECTIVIDAD TERAPEUTICA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SIGUIENTES TUMORES MALIGNOS: CÁNCER DE MAMA, CÁNCER DE PULMÓN A PEQUEÑAS CÉLULAS, CARCINOMA TRANSICIONAL DE VEJIGA , CÁNCER DE ESTÓMAGO , OVARIO , SARCOMAS DE PARTES BLANDAS, OSTEOSARCOMAS, CARCINOMA DE ESÓFAGO, PÁNCREAS, CARCINOMA HEPATOCELULAR PRIMARIO, TUMORES DE CABEZA Y CUELLO, LINFOMA NO HODGKIN, ENFERMEDAD DE HODGKIN.

Concentración/es: 50 MG de EPIRUBICINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EPIRUBICINA CLORHIDRATO 50 MG.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 250 MG, MANITOL 250 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV PARA INFUSION

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL

Presentación: POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS (LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS (LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30ºC

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

PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a MR PHARMA S.A. el Certificado Nº 56028, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 04 ENE 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 0031

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

PROYECTO DE PROSPECTO Y ROTULOS

EPIRUBICINA MR PHARMA

EPIRUBICINA CLORHIDRATO 10 mg – 50 mg

Inyectable liofilizado

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla de Epirubicina MR Pharma 10 mg contiene:

Epirubicina clorhidrato	10 mg
Lactosa monohidrato	50 mg
Manitol	50 mg

Cada frasco ampolla deEpirubicina MR Pharma 50 mg contiene:

Epirubicina clorhidrato	50 mg
Lactosa monohidrato	250 mg
Manitol	250 mg

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Polvo liofilizado para dilución e inyección intravenosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Citostático.

Clasificación ATC: **L01DB03**

INDICACIONES:

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.P. 1[illegible]

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

La epirubicina ha demostrado efectividad terapéutica en el tratamiento de los siguientes tumores malignos: cáncer de mama, cáncer de pulmón a pequeñas células, carcinoma transicional de vejiga, cáncer de estómago, ovario, sarcomas de partes blandas, osteosarcomas, carcinoma de esófago, páncreas, carcinoma hepatocelular primario, tumores de cabeza y cuello, linfoma No Hodgkin, Enfermedad de Hodgkin.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

La epirubicina es un agente citotóxico antraciclínico. Si bien se conoce como las antraciclinas pueden interferir con un número de funciones bioquímicas y biológicas dentro de las células eucarióticas, el mecanismo preciso de las propiedades citotóxicas y/o antiproliferativas no ha sido aún completamente dilucidado.

La epirubicina forma un complejo con el ADN por intercalación de sus anillos planares entre las bases del nucleótido, con la consecuente inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos (ADN-ARN), y por ende de las proteínas celulares. Estos mecanismos de intercalación de clivaje del ADN por la topoisomerasa II, dan como resultado una actividad citocida. Esta droga inhibe también la actividad helicoidal del ADN, impidiendo la separación enzimática de la estructura filamentosa doble del ADN e interfiriendo con su replicación y transcripción. Esta droga ha demostrado poseer además actividad sobre reacciones de oxidación y reducción generando radicales libres citotóxicos. Se piensa que la actividad antiproliferativa y citotóxica de la epirubicina es el resultado de estos o de otros posibles mecanismos de acción.

La epirubicina ha demostrado actividad citotóxica in vitro para una variedad de células murinas y líneas celulares humanas, y en cultivos celulares primarios de tumores humanos. También ha demostrado actividad antitumoral in vivo sobre una variedad de tumores murinos y en injertos de tumores humanos sobre ratones timectomizados, incluyendo tumores mamarios.

FARMACOCINÉTICA:

Los parámetros farmacocinéticos son lineares sobre un rango de dosis de 60 a 150 mg/m^2 y su clearance plasmático no es afectado por la duración de la infusión o el esquema de administración. Estos parámetros farmacocinéticos de la epirubicina luego de 6 a 10 minutos de la administración de una dosis simple de la droga por infusión

intravenosa a dosis de 60 a 150 mg/m^2 en pacientes con tumores sólidos se detallan en la Tabla 1. Las concentraciones plasmáticas declinan de una manera o forma trifásica con vidas medias plasmáticas determinadas por las fases alfa, beta y gamma que oscilan desde los 3 minutos; 2,5 horas y 33 horas respectivamente.

Tabla 1 Resumen Promedio de los Parámetros Farmacocinéticos en Pacientes con Tumores Sólidos luego de recibir una dosis intravenosa de epirubicina de 60 a 150 mg/m^2.

Dosis (mg/m^2)	Concent Max. (µg/ml)	AUC (µg h/ml)	T ½ (horas)	CL (L/horas)	Estado Estac. (L/kg)
60	5.7 ± 1.6	1.6 ± 0.2	35.3 ± 9	65 ± 8	21 ± 2
75	5.3 ± 1.5	1.7 ± 0.3	32.1 ± 5	83 ± 14	27 ± 11
120	9.0 ± 3.5	3.4 ± 0.7	33.7 ± 4	65 ± 13	23 ± 7
150	9.3 ± 2.9	4.2 ± 0.8	31.1± 6	69 ± 13	21 ± 7

Dosis: mg/m^2

Concent. Max: Concentración en plasma al final de los 6 a 10 minutos de infusión

AUC: Área bajo la curva de la concentración plasmática.

T ½: Vida media de la fase terminal.

CL: clearance plasmático.

Estado Estac.: Estado estable del volumen de distribución.

Distribución: luego de su administración intravenosa la epirubicina es rápida y extensamente distribuida dentro de los tejidos. Esta droga se une a las proteínas plasmáticas, predominantemente a la albúmina, en aproximadamente un 77%, esta no es afectada por la concentración de la droga.

La epirubicina aparece también concentrada en los eritrocitos, todas las concentraciones sanguíneas son aproximadamente dos veces superiores, a las plasmáticas.

A.N.M.A.T. FOLIO 280 MESA DE ENTRADAS

Metabolismo: la epirubicina es extensamente y rápidamente metabolizada por el hígado, siendo también metabolizada por otros órganos y células incluyendo los eritrocitos.

Cuatro rutas metabólicas han sido identificadas:

1. Reducción del C-13 grupo ceto con la formación del 13(S)-dihidro derivado epirubicinol.
2. Conjugación de ambos la droga inalterada y el epirubicinol con ácido glucurónico.
3. Pérdida de una parte del amino azúcar través de un proceso hidrolítico con la formación de doxorubicina y doxorubicinol agliconas.
4. Pérdida de una parte del amino azúcar a través de un proceso redox con la formación del 7-deoxi –doxorubicina aglicona y del 7-deoxi –doxorubicinol aglicona.

El epirubicinol tiene actividad citotóxica in vitro de alrededor de un décimo con respecto a la Epirubicina. Debido a que los niveles plasmáticos de doxorubicinol son más bajos que los de droga inalterada, es improbable que ellos alcancen concentraciones in vivo suficientes para producir citotoxicidad.

Excreción: La Epirubicina y sus metabolitos principales son eliminados a través de la excreción biliar y un porcentaje menor de la droga se excreta por vía urinaria. El análisis del balance con respecto al 60 %de la dosis radioactiva de la droga administrada a un paciente demostró que el 34% se excretó por las heces y un 27% por vía urinaria. Estos datos son consistentes con el análisis de 3 pacientes con obstrucción extrahepática y drenaje percutáneo el los cuales aproximadamente el 35% y el 20% de la dosis administrada fue encontrada como epirubicina o sus metabolitos principales en bilis y en orina respectivamente, luego de 4 días de haberse administrado la misma.

Farmacocinética en Poblaciones Especiales:

Edad: el análisis plasmático de una población de 36 pacientes con cáncer (13 hombres y 23 mujeres de 73 años de edad) demostró que la edad afecta el clearance plasmático

A.N.M.A.T. FOLIO 201 MESA DE ENTRADAS

en pacientes de sexo femenino. Este concepto de fundamentó en el análisis del clearance plasmático de una paciente d sexo femenino de70 edad en la cual el análisis del mismo fue aproximadamente un 35% con respecto a los valores del clearance de una paciente de 25 años de edad. Un número insuficiente de pacientes masculinos >50 años de edad fueron incluidos en un estudio a los fines de establecer conclusiones relacionadas al clearance con respecto al sexo y edad en este tipo de pacientes. Comenzar el tratamiento con dosis menores de epirubicina en pacientes femeninas mayores no fue usado en los estudios clínicos, no obstante deberán adoptarse cuidados y monitoreos de toxicidad cuando esta medicación sea administrada en pacientes mayores de 70 años de edad (ver precauciones).

Sexo: en pacientes ≤ a los 50 años edad, los valores medios del clearance en mujeres y hombres adultos fueron similares. El clearance de epirubicina está disminuido en mujeres mayores a los 70 años de edad (Ver Farmacocinética en poblaciones especiales- e dad).

Pediatría: no ha sido evaluada la farmacocinética de la Epirubicina en este tipo de pacientes.

Raza: no ha sido evaluada la farmacocinética de la Epirubicina con respecto a este parámetro.

Alteraciones en la Función Hepática: la epirubicina es eliminada por metabolismo hepático y excreción biliar, el clearance de la droga está disminuido en la disfunción hepática. En un estudio clínico sobre disfunción hepática realizado en pacientes con tumores sólidos, los mismos fueron clasificados en 2 grupos:

Grupo 1: Pacientes (n=22) con valores séricos de AST sobre el límite normal (valores medios: 93UI/l) y niveles de bilirrubina (valores medios de 0.5 mg/dl) en los cuales fueron tratados con una dosis de epirubicina de 12.5 a 90 mg/m^2.

Grupo 2: Pacientes (n=8) con alteraciones en ambos valores séricos AST (valores medios: 175 UI/l) y bilirrubina (valores medios: 2.7 mg/dl) fueron tratados con dosis de epirubicina de 25 mg/m^2. La farmacocinética de los mismos fue comparada con la de

A.N.M.A.T. FOLIO 202 MESA DE ENTRADAS

los pacientes con niveles séricos normales de AST y bilirrubina los cuales recibieron dosis de Epirubicina de 12.5 mg a 120 mg/m2. Los valores medios del clearance de Epirubicina se encontraron disminuidos en un 30% en los pacientes del grupo 1 y en un 50% en los pacientes del grupo 2 respectivamente con respecto a los valores del clearance de epirubicina de los pacientes con valores normales.
Pacientes con alteraciones más severas en su función hepática no han sido evaluados.(ver advertencias – dosificación y administración).

Alteraciones en la función renal: no se han observado alteraciones significativas en la farmacocinética de la epirubicina o en sus metabolito principal el epirubicinol en pacientes con una creatinina sérica <5 mg/dl. Sin embargo se reportó una disminución del clearance plasmático de la Epirubicina en pacientes con valores de creatinina sérica ≥5 mg/dl (ver advertencias – dosificación y administración).
Los pacientes en tratamiento con diálisis no han sido estudiados.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN:

EPIRUBICINA, se administra únicamente por vía intravenosa a través de la tubuladura durante una fleboclisis. No debe administrarse en forma IM o intratecal. Asegurar que la aguja se encuentre perfectamente colocada en la vena; la extravasación del fármaco puede producir necrosis de los tejidos circundantes.
Para adultos, la dosis aconsejada cuando se la emplea como agente único es de 60-90 mg/m2 de superficie corporal en una sola dosis, cada 21 días, según las condiciones hematomedulares. Si se desea, esta dosis puede dividirse en 2 días. Se han usado regímenes de altas dosis, 120 a 135 mg/m2 cada 3 semanas o 45 mg/m2 en 3 días consecutivos cada 3 semanas. También se han utilizado regímenes en dosis únicas semanales y se reportó una baja toxicidad. La dosis deberá reducirse si es empleada en asociación con otros fármacos antineoplásicos y deberá disminuirse a la mitad en pacientes con disfunción hepática moderada (concentración de bilirrubina sérica de 12 a 30 μg/ml) y a la cuarta parte en aquellos con daño hepático severo (bilirrubina mayor a 30 μg/ml). También se recomiendan dosis reducidas en pacientes de edad avanzada y en pacientes que hayan recibido quimio o radioterapia previa.
No debe excederse generalmente una dosis máxima acumulativa de 0,9 a 1 g/m2 debido al riesgo de cardiotoxicidad. Preparación de la solución: EPIRUBICINA, liofilizado inyectable se

A.N.M.A.T. FOLIO 203 MESA DE ENTRADAS

reconstituye para uso IV agregando 5 ml y 25 ml de agua estéril para inyección al frasco ampolla de 10 mg y 50 mg respectivamente.

EPIRUBICINA, liofilizado inyectable

Otras situaciones médicas a considerar son:

1. **Mielosupresión**: deberá considerarse la administración de dosis iniciales más bajas (75 -90 mg/m^2), en pacientes los cuales hayan sido previamente tratados con otros esquemas de Qt., o en pacientes con mielosupresión debida a la invasión neoplásica de la médula ósea (ver advertencias y precauciones).
2. **Disfunción hepática**: los pacientes que presenten valores elevados de AST o alteraciones en los valores de la concentración de bilirrubina sérica total, el esquema de reducción de dosis es el que se detalla a continuación:
   - Bilirrubina 1.2 a 3 mg/dl o AST valores 2 a 4 veces sobre el valor límite normal, se recomienda comenzar con la mitad de la dosis inicial recomendada para pacientes con valores normales.
   - Bilirrubina >3 mg/dl o AST>4 veces sobre el valor límite normal, se recomienda administrar un cuarto de la dosis inicial recomendada para paciente con valores normales.
3. **Disfunción renal:** la administración de bajas dosis de epirubicina deberá ser considerada en pacientes con alteraciones renales serias que revelen valores de creatinina sérica >5 mg/dl.

Modificaciones de las dosis: luego de administrarse el ciclo de Qt. las dosis posteriores estarán determinadas por la toxicidad hematológica y otras toxicidades no hematológicas.

Los pacientes que durante un ciclo de tratamiento presenten valores de su nadir plaquetario <50.000/mm^3, un recuento absoluto de neutrófilos con valores <250 células/mm^3, neutropenia febril y toxicidades no hematológicas Grado 3-4; la dosis de epirubicina deberá ser reducida en un 75% durante el día 1, y en los ciclos posteriores de Qt. tomando como parámetro la dosis utilizada en el actual ciclo de Qt.

A.N.M.A.T. FOLIO 204 MESA DE ENTRADAS

En ciclos posteriores de Qt. el día 1 deberá ser postergado hasta que los recuentos en los valores plaquetarios hayan alcanzado valores ≥100.000/mm^3, y las cifras del recuento absoluto de neutrófilos haya alcanzado valores de 1000 a 1499 células/mm^3. Si el día 8 los recuentos plaquetarios revelaran cifras <75.000/mm^3 y los valores del recuento absoluto de neutrófilos fuesen <1000/mm^3 o hubiese ocurrido una toxicidad no hematológica Grado 3-4 el día 8 del mismo deberá ser omitido.

Precauciones en la preparación y administración de la droga:

Los productos de uso parenteral deberán ser inspeccionados visualmente para determinar problemas de partículas en la suspensión o decoloración previos a su administración siempre y cuando la solución o el envase de los mismos así lo permitan. Los procedimientos usualmente empleados para el manejo y administración de drogas antineoplásicas deben ser considerados cuando se administre epirubicina.

Medidas de Protección:

Las siguientes medidas de manipulación y protección deberán ser empleadas cuando se administre epirubicina:

- El personal deberá estar entrenado en técnicas apropiadas para el manejo y reconstitución de drogas antineoplásicas.
- Las mujeres embarazadas deberán ser excluidas del staff que trabaja con dicha droga.
- El personal que administra la droga deberá usar ropas protectoras camisolines descartables, guantes, barbijo y anteojos protectores, todos estos elementos deberán descartarse luego de su uso.
- Deberá contarse con un área especialmente preparada para la preparación de la jeringa de administración (preferentemente bajo flujo laminar), la superficie de trabajo deberá estar cubierta por un protector plástico descartable y papel absorbente.
- Todos los materiales empleados en la reconstitución, manipulación, administración y limpieza (incluyendo los guantes descartables) deberán ser colocados en bolsas para residuos de alto riesgo, debiendo ser incinerados a altas temperaturas.

A.N.M.A.T. FOLIO 205 MESA DE ENTRADAS

Todos los derrames o escapes de líquidos implicados en el proceso de preparación de la droga deberán ser tratados con hipoclorito de sodio diluido al 1%, debiendo ser preferentemente remojados con esta solución y luego lavados con agua.

El contacto accidental de la piel y los ojos con dicha medicación deberá ser tratado en forma inmediata mediante un abundante lavado de la zona afectada con agua o agua y jabón o mediante una solución de bicarbonato de sodio.

No deberá usarse un cepillo para raspar o limpiar la piel afectada por dicha contaminación. En algunos casos puede ser necesario un control o una atención médica.

El operador siempre deberá lavarse las manos luego de haberse quitado los guantes cuando haya administrado dicha medicación.

Incompatibilidades: deberá evitarse un contacto prolongado con soluciones de pH alcalino debido a que esto da como resultado la hidrólisis de la droga.

La epirubicina tampoco deberá ser mezclada con heparina o fluorouracilo debido a una incompatibilidad química la cual puede causar su precipitación.

La epirubicina puede ser usada en combinación con otros agentes antitumorales sin embargo deberá evitarse la mezcla de la misma con otras drogas dentro de la misma jeringa.

Forma de Administración: la epirubicina deberá ser diluida en una solución de Cloruro de Sodio 0,9%, o en una Solución Dextrosa 5%, debiendo administrarse la misma por vía intravenosa mediante una guía para suero la cual deberá ser colocada en una vena de gran calibre, mediante una aguja del tipo butterfly.

Los tiempos de duración de la administración son variables variando los mismos entre 3 y 20 minutos dependiendo en forma directa de la dosis y el volumen de la solución de infusión.

Esta técnica intenta reducir al mínimo los riesgos de trombosis o de extravasación perivenosa la cual puede producir una celulitis grave, una vesicación o necrosis tisular.

No se recomienda la administración de la droga mediante un push directo ya que el mismo puede aumentar el riesgo de extravasación de la droga, la cual puede ocurrir aún en presencia de un adecuado retorno de sangre venosa mediante la aspiración de la aguja de punción venosa.

M.R. PHARMA S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 206 MESA DE ENTRADAS

Un proceso de esclerosis venosa puede ocurrir cuando esta medicación es administrada en vasos de pequeño calibre o por inyecciones repetidas dentro de la misma vena (ver precauciones).
La solución no usada deberá ser descartada.

Reconstitución: la Epirubicina liofilizado inyectable se reconstituye para uso IV agregando 5 ml ó 25 ml, de agua estéril para inyección al frasco ampolla de 10 mg ó 50 mg respectivamente.

Estabilidad: las soluciones reconstituidas como se indica, son estables por 24 horas si se conservan a temperatura ambiente menor a 25° C y protegidas de la luz. Mantenidas en heladera entre 2° C y 8° C y protegidas de la luz son estables durante 48 horas. No congelar.

Contraindicaciones:
Los pacientes no deberán ser tratados con Epirubicina cuando presenten algunas de las siguientes condiciones que se detallan a continuación:

- Recuento de neutrófilos con valores <1500 células/mm^3.
- Insuficiencia cardíaca.
- Infarto de miocardio reciente.
- Arritmias cardíacas graves.
- Tratamientos previos con antraciclinas habiendo alcanzado mediante los mismos la dosis acumulativa máxima.
- Hipersensibilidad a los antraciclínicos, o antracenedionas.
- Disfunción hepática grave (ver advertencias, dosificación y administración).

ADVERTENCIAS:
La administración de Epirubicina deberá realizarse solamente bajo la supervisión de médicos calificados y experimentados en el uso de agentes citotóxicos. Antes de

A.N.M.A.T. FOLIO 207 MESA DE ENTRADAS

comenzar la terapia con esta droga los pacientes que deban recibir la misma tendrán que haberse recuperado de las toxicidades agudas (estomatitis, neutropenia, trombocitopenia, e infecciones generalizadas) producidas por tratamientos previos de Qt.

Antes de iniciar el tratamiento con epirubicina deberán realizarse recuentos hematológicos, determinación de los niveles séricos de bilirrubina, AST, creatinina, y determinación de la función cardíaca mediante una prueba de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Todos los pacientes que reciban esta medicación deberán ser cuidadosamente monitoreados a los fines de prevenir posibles complicaciones clínicas debidas a la mielosupresión. Medidas terapéuticas de soporte deberán ser implementadas cuando se produzcan cuadros de neutropenias graves o complicaciones por infecciones graves.

El monitoreo de la potencial cardiotoxicidad es especialmente importante especialmente cuando el paciente se halle recibiendo altas dosis acumulativas de esta medicación.

Toxicidad hematológica: la misma es dosis dependiente, la leucopenia y/o neutropenia por epirubicina son reversibles y constituyen las manifestaciones hematológicas predominantes asociadas al uso de esta doga, la misma representa la toxicidad aguda dosis limitante de dicha medicación.

En la mayoría de los casos las cifras de recuento de glóbulos blancos alcanza su nadir a los 14 días de haberse administrado dicha medicación. La leucopenia/neutropenia son usualmente transitorias; los recuentos de glóbulos blanco retornan a sus valores normales luego de 21 días de haberse administrado la droga.

Tal como ocurre con otras drogas citostáticas se recomienda adecuar la dosis de epirubicina cuando se administre en combinación con fluorouracilo, ciclofosfamida, ya que con esta combinación puede observarse una leucopenia y neutropenia graves, también pueden ocurrir cuadros de episodios de anemia y trombocitopenia graves.

Las consecuencias clínicas de una mielosupresión grave pueden incluir fiebre, infecciones, septicemias, shock séptico, hemorragias, hipoxia tisular, anemia sintomática, o muerte. Si ocurren complicaciones por mielosupresión deberán implementarse medidas terapéuticas de soporte adecuadas a dicha situación las mismas

A.N.M.A.T. FOLIO 308 MESA DE ENTRADAS

pueden incluir: la administración de antibióticos por vía EV, factores estimulantes de colonias, transfusiones, etc.).

La mielosupresión requiere un cuidadoso monitoreo del paciente. Antes y durante cada ciclo de Qt. con Epirubicina deberán realizarse recuentos de leucocitos, glóbulos rojos y plaquetas.

Función cardíaca: la cardiotoxicidad es un riesgo conocido de los tratamientos con antraciclinas. Esta medicación puede inducir una toxicidad cardíaca temprana (aguda) o tardía (retardada).La toxicidad cardíaca aguda consiste principalmente en una taquicardia sinusal, y/o anormalidades en el ECG tales como cambios no específicos en el segmento ST o en la onda T, taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras, y taquicardia ventricular, bradicardia, y bloqueo del nódulo atrio-ventricular también ha sido reportado. Estos efectos usualmente no son predictivos del desarrollo subsecuente de una cardiotoxicidad retardada, raramente tienen importancia clínica y generalmente no deben ser considerados para indicar la suspensión del tratamiento con epirubicina.

La toxicidad cardíaca tardía se caracteriza por una cardiomiopatía la cual se manifiesta por una alteración en la FEVI y/o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva tales como taquicardia, disnea, edema pulmonar, hepatomegalia, ascitis, derrame pleural, ritmo de galope.

La insuficiencia cardíaca congestiva constituye una amenaza para la vida del paciente y constituye la forma mas grave de cardiomiopatía inducida por antraciclinas. Esta toxicidad parece ser dosis acumulativa dependiente y representa la dosis acumulativa tóxica limitante de la droga.

La toxicidad cardíaca tardía o retardada se desarrolla durante cursos de Qt. avanzados con Epirubicina o luego de 2 a 3 meses de haber finalizado o completado la terapia con esta droga, pero se han reportado algunos eventos tardíos luego de meses o años luego de haber finalizado el tratamiento con la misma.

En una encuesta retrospectiva la cual incluyó 9144 pacientes la mayoría de los mismos afectados por tumores sólidos en estadios avanzados la probabilidad de desarrollar una insuficiencia cardíaca congestiva se incrementa con las dosis acumulativas de epirubicina. El riesgo estimado de desarrollar una insuficiencia cardíaca congestiva

clínicamente evidente en pacientes tratados con epirubicina fue del 0,9% con una dosis acumulativa de 550 mg/m^2, del 1,6% con una dosis 700 mg/m^2, y del 3,3% a una dosis de 900 mg/m^2. El riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca congestiva en ausencia de otros factores de riesgo cardíaco se incrementa puntualmente después de haber recibido una dosis acumulativa de Epirubicina de 900 mg/m^2.

Otra encuesta retrospectiva realizada sobre 469 pacientes tratados con epirubicina los cuales se hallaban afectados por cáncer de mama en estadios tempranos o avanzados, el riesgo reportado de padecer insuficiencia cardíaca congestiva fue comparable a lo observado en un importante estudio clínico el cual incluyó a 9000 pacientes.

Los factores de riesgo son enfermedad cardíaca activa o latente, tratamientos previos o concomitantes con radioterapia sobre el mediastino/área pericárdica, terapias previas con antraciclínicos o antracenedionas, uso concomitante de drogas que afecten o supriman la contractilidad cardíaca. Otra posibilidad de cardiotoxicidad la cual no fue formalmente evaluada es probablemente que la toxicidad de la epirubicina y de otras antraciclinas o antracenedionas sea aditiva.

La cardiotoxicidad de la epirubicina puede ocurrir con bajas dosis acumulativas aún cuando los factores de riesgo cardíaco estén presentes o no.

Aunque la biopsia endomiocardica esta reconocida como el método más sensible de diagnóstico para detectar la cardiomiopatía inducida por antraciclinas, este examen invasivo no se realiza prácticamente en los exámenes de rutina.

Cambios en el ECG tales como arritmias, una reducción en el voltaje del complejo QRS, o una prolongación fuera de los límites normales del intervalo del tiempo sistólico pueden ser indicativos de una cardiomiopatía inducida por antraciclinas, no obstante el ECG no es un método sensitivo o específico para el seguimiento de la cadiotoxicidad relacionada a las antraciclinas.

El riesgo de alteraciones serias en la función cardíaca puede disminuirse a través del monitoreo regular de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el curso del tratamiento, o a la pronta discontinuación del tratamiento con Epirubicina al primer signo de alteración en la función cardíaca. El método preferido para determinaciones repetidas de evaluación de la función cardíaca es la evaluación de la FEVI medida a través de una angiografía con un radio nucleido o mediante ecocardiografía.

A.N.M.A.T. FOLIO 36 MESA DE ENTRADAS

Una evaluación cardíaca de base mediante un ECG y una angiografía o un ecocardiograma es recomendada especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo, por incremento de la cardiotoxicidad.

Angiografías con radioisótopo, ecocardiogramas, o determinaciones de la FEVI deberán ser realizadas en aquellos pacientes con altas dosis acumulativas de antraciclinas. La técnica de evaluación de estas determinaciones deberá realizarse a través del seguimiento de las mismas.

En los pacientes con factores de riesgo previos a la administración de antraciclinas o antracenedionas, el monitoreo de la función cardíaca deberá ser particularmente estricto, la relación riesgo-beneficio deberá ser evaluada para la continuidad del tratamiento con Epirubicina, los pacientes con alteraciones en la función cardíaca deberán ser cuidadosamente evaluados.

Leucemia secundaria: la aparición de una leucemia mielocítica aguda secundaria con o sin fase pre leucémica ha sido reportada en pacientes tratados con antraciclinas. La leucemia secundaria puede aparecer cuando algunas drogas son administradas en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN, o cuando los pacientes han sido intensamente pretratados con drogas citotóxicas, o cuando las dosis de antraciclinas han sido aumentadas.

Esta leucemias tienen un corto período de latencia que oscila entre 1 a 3 años.

Un análisis de 3844 pacientes quienes recibieron tratamiento adyuvante con Epirubicina en estudios clínicos controlados, demostraron un riesgo acumulativo de desarrollar una leucemia mielocítica aguda de alrededor del 0.2% (aproximadamente 95% CI, 005-0.4) a los 3 años, y aproximadamente 0,8% (CI, 0,3 -1,2) a los 5 años. La Epirubicina es mutagénica, clastogénica, y carcinogénica. (ver seccion carcinogenesis –mutagenesis – alteraciones de la fertilidad).

Carcinogénesis mutagénesis, alteraciones de la fertilidad: Leucemias mielocíticas agudas han sido reportadas en mujeres tratadas con Epirubicina en regimenes de Qt adyuvante. Estudios convencionales a largo término en animales para evaluar el potencia carcinogenetico de la droga no han sido realizados, pero la administración intravenosa de una dosis única de Epirubicina de 3,6 mg/kg en ratas hembras

A.N.M.A.T. FOLIO 41 MESA DE ENTRADAS

(aproximadamente 0.2 veces la dosis recomendada en humanos sobre una base de área de superficie corporal), duplicó la incidencia de tumores mamarios (especialmente fibroadenomas), observados a un 1 año. La administración de 0,5 mg/kg de Epirubicina administrados por vía EV en ratas (aproximadamente 0.025 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base de área de superficie corporal) cada 3 semanas recibiendo un total de 10 dosis se incrementó la incidencia de fibromas subcutáneos en ratas machos durante un período de observación de 18 meses. Adicionalmente la administración subcutánea de 0.75 o 1 mg/kg/día de Epirubicina (aproximadamente 0.015 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base de área superficie corporal) en ratas recién nacidas durante 4 días, o la misma dosis administrada el día 1 y día 10 después del nacimiento recibiendo un total de 8 dosis incrementó la incidencia de animales con tumores comparado con los animales control durante un período de observación de 24 meses.

La Epirubicina fue mutagénica in vitro para bacterias (Test de Ames) en presencia o ausencia de activación metabólica, y en células de mamífero (HGPRT ensayo en V79 fibroblastos de pulmón del hámster chino) en ausencia pero no en la presencia de activación metabólica. La Epirubicina fue clastogénica in vitro (aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) en presencia y ausencia de activación metabólica, también fue clastogénica in vivo (aberraciones cromosómicas en médula ósea de ratón).

En estudios de fertilidad realizados en ratas, las ratas machos recibieron diariamente epirubicina durante 9 semanas y fueron apareados con ratas hembras que habían recibido diariamente durante 2 semanas previas al apareamiento y en el día 7 de gestación. Cuando se administraron 0,3 mg/Kg./día (aproximadamente 0.015 veces la dosis máxima y única utilizada en humanos sobre un base de área de superficie corporal), la cual fue administrada en ambos sexos, no se produjeron embarazos. No se observaron cambios en las conductas de apareamiento o sobre la fertilidad cuando fueron administradas dosis 0.1 mg/Kg./día, pero las ratas machos padecieron atrofia de los testículos, el epididimo, y reducción de la espermatogénesis. Dosis diarias de 0.1 mg/Kg./día causaron también embrioletalidad. Una incidencia incrementada de retardo en el crecimiento fetal fue observado en esos estudios, en los cuales se administraron dosis de epirubicina de 0.03 mg/Kg./día (aproximadamente 0.0015 veces la dosis máxima y única utilizada en humanos sobre una base área de superficie corporal). Dosis

A.N.M.A.T. FOLIO 42 MESA DE ENTRADAS

diarias, múltiples de epirubicina administradas en perros y conejos causaron atrofia de los órganos reproductivos de estos animales. Dosis únicas de 20.5 y 12 mg/Kg. de epirubicina administradas por vía EV causaron atrofia testicular en ratas y ratones respectivamente (aproximadamente 0.5 veces la dosis máxima recomendada en humanos calculando la dosis sobre una base de área de superficie corporal).

Una dosis única de 16.7 mg/Kg. de Epirubicina causó atrofia uterina en ratas.

Aunque no hay datos disponibles, la epirubicina, puede inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos debido a su potencial genotóxico. Los pacientes masculinos que estén recibiendo tratamiento con epirubicina deberán adoptar métodos contraceptivos. La epirubicina puede causar amenorrea irreversible (menopausia prematura) en mujeres premenopáusicas.

Función hepática: la mayor ruta de eliminación de esta droga es el sistema hepatobiliar. La bilirrubina sérica total y los niveles de AST deberán ser evaluados antes y durante el tratamiento con Epirubicina. Los pacientes con niveles séricos elevados de bilirrubina o niveles aumentados de AST pueden experimentar un clearance de Epirubicina retardado con un incremento en la toxicidad global de la droga. Se recomienda administrar bajas dosis en este tipo de pacientes. Los pacientes con alteraciones hepáticas severas no han sido evaluados por lo cual se recomienda no administrar dicha medicación en este tipo de pacientes.

Función renal: la creatinina sérica deberá ser controlada en los pacientes antes y durante el tratamiento con esta medicación. Deberán realizarse ajustes en la dosis si esto fuese necesario cuando los niveles de creatinina sérica alcancen valores de >5 mg/dl. Los pacientes bajo diálisis no han sido estudiados.

Síndrome de lisis tumoral: Como ocurre con otros agentes citotóxicos la epirubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia de un extenso catabolismo de las purinas el cual acompaña a la rápida lisis celular inducida por la muerte de la células neoplásicas altamente sensibles a la Qt. con esta droga (síndrome de lisis tumoral). Otras anormalidades metabólicas pueden ocurrir también. Los médicos deberán considerar la aparición del síndrome en pacientes especialmente susceptibles de

A.N.M.A.T. FOLIO 213 MESA DE ENTRADAS

padecerlo y monitorear los niveles de ácido úrico, potasio, fosfato, calcio, uremia y creatinina inmediatamente después de la administración de la Qt. inicial. Podrá administrarse hidratación, alcalinización de la orina, y un tratamiento preventivo con allopurinol a los fines de minimizar los riesgos y las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

PRECAUCIONES:

La epirubicina debe ser administrada por una infusión EV. Una esclerosis venosa puede ser observada cuando esta droga se administra dentro de vasos venosos de pequeño calibre o por inyecciones repetidas dentro del mismo vaso. La extravasación de la epirubicina puede causar dolor local, lesiones tisulares graves (celulitis grave, vesicación) y necrosis. Debido a este riesgo se recomienda administrar dicha droga en forma lenta a través de la tubuladura, usualmente durante 3 a 20 minutos dependiendo de la dosis y del volumen de la solución de infusión a administrar. De ser posible deberá evitarse la administración de esta medicación en venas de las articulaciones o con compromiso venoso o linfático. Una sensación de quemazón o de escozor o picazón pueden ser indicativas de una infiltración perivenosa, si esto ocurre la infusión deberá ser inmediatamente interrumpida y deberá ser administrada en otra vena. La infiltración perivenosa puede ocurrir con o sin dolor.

Episodios de calor facial, como así también un eritema venoso en el trayecto del vaso pueden ser indicativos de una administración venosa excesivamente rápida. Esto puede preceder a episodios locales de flebitis o de tromboflebitis.

Los pacientes que reciban dosis de epirubicina de 120 mg/m2 como componente de un esquema combinado de Qt. pueden también recibir una antibiótico terapia profiláctica con sulfametoxazol – trimetoprima.

La epirubicina es emetogénica. El uso de antieméticos puede reducir los episodios de náuseas y vómitos el uso de estas drogas debe ser considerado antes de la administración de epirubicina, particularmente cuando se administra en forma conjunta con otras drogas emetogénicas.

Como ocurre con otras antraciclinas, la administración de epirubicina después de haber recibido radioterapia en una determinada zona corporal induce a una reacción inflamatoria local en el sitio irradiado.

A.N.M.A.T. POLIO 24 MESA DE ENTRADAS

Como ocurre con otros agentes citotóxicos fenómenos de tromboflebitis y tromboembólicos incluyendo tromboembolismo pulmonar (en algunos casos fatal) han sido reportados con el uso de Epirubicina.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Taxanos: la coadministración de docetaxel o paclitaxel con epirubicina no afecta a la misma cuando esta se administra siguiendo a la administración de un taxano.

Cimetidina: la coadministración de 400 mg dos veces por día durante 7 días comenzando esta terapia 5 días antes de la quimioterapia incrementa los valores medios del área bajo la curva (AUC) de epirubicina en un 50% y disminuye el clearance plasmático de la droga en un 30%. (ver precauciones).

Drogas metabolizadas por la citocoromo P-450: no se han realizado observaciones "in vitro" e "in vivo" para evaluar el potencial de inhibición o de la inducción por la epirubicina de las isoenzimas oxidativas de la Citocromo P-450.

Cuando la epirubicina es usada en combinación con otras drogas citotóxicas puede ocurrir una toxicidad adicional especialmente a nivel hematológico y gastrointestinal.

El uso concomitante de la epirubicina con otros compuestos cardioactivos puede causar falla cardíaca (ej. Bloqueadores de los canales de calcio), estos casos requieren un estricto monitoreo cardíaco durante todo el tratamiento.

Considerando algunos datos obtenidos de los estudios clínicos sobre la administración coadyuvante de radioterapia y epirubicina la radioterapia fue postergada hasta después de la finalización de la Qt. con esta droga.

De acuerdo a los trabajos médicos publicados este procedimiento aparentemente no incrementó las recurrencias locales del cáncer de mama.

Un pequeño número de pacientes recibió Qt. con epirubicina y radioterapia concomitante, pero la Qt. debió ser suspendida debido una superposición de toxicidades.

También se sabe que el uso de epirubicina con radioterapia puede sensibilizar los tejidos a la acción citotóxica de la irradiación. La administración posterior a la radioterapia puede inducir a una reacción de recaída inflamatoria local en el sitio irradiado.

M.R. PHARMA S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 715 MESA DE ENTRADAS

La epirubicina es extensamente metabolizada en el hígado, cambios en la función hepática inducen que las terapias concomitantes puedan afectar el metabolismo, la farmacocinética, la eficacia terapéutica, y/o la toxicidad de la epirubicina.

Test de laboratorio: recuentos sanguíneos incluyendo recuentos absolutos de neutrófilos y tests de función hepática deberán ser realizados antes y durante cada ciclo de Qt. con epirubicina. Además deberán efectuarse controles sucesivos de la FEVI durante la Qt. con epirubicina.

Embarazo Categoría D: esta droga puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. La administración de 0.8 mg/kg/día de epirubicina administrados en ratas por vía EV (aproximadamente 0.004 veces la dosis máxima única recomendada en humanos sobre una base de área de superficie corporal) durante los días 5 y 15 del período de gestación fue embriotóxica (incremento de la reabsorción y pérdida post-implantación) y causó retardo del crecimiento fetal (disminución del peso corporal), pero no fue teratogénico a dosis mayores. La administración de 2 mg/Kg./día, de epirubicina administrada en ratas por vía EV (aproximadamente 0.1 veces la dosis única máxima recomendada en humanos sobre una base de área de superficie corporal) los días 9 y 10 del período de gestación fue embriotóxica (incremento tardío de la reabsorción y pérdida post implantación, fetos muertos y disminución de la vida fetal), retardo del crecimiento fetal (disminución del peso corporal), y causó también disminución del peso placentario. Esta dosis fue teratogénica causando también numerosas malformaciones externas tales como atresia anal, disminución de la talla, anormalidades genitales, y viscerales afectando primariamente a los sistemas urinarios, cardiovasculares, y gastrointestinales; también afectó al sistema esquelético (deformaciones de los huesos largos, cintura, costillas anormales, osificación espinal irregular y otras malformaciones).

La administración EV de epirubicina en conejos a dosis superiores a los 0,2 mg/Kg./día (aproximadamente 0.02 la dosis única máxima recomendada sobre una base de área de superficie corporal) durante los días 6 y 18 del período de gestación no fue embriotóxica o teratogénica, pero una dosis tóxica maternal de 0.32 mg/kg/día incrementó los abortos y retrasó los procesos de osificación. La administración EV de una dosis tóxica

A.N.M.A.T. FOLIO 216 MESA DE ENTRADAS

maternal de 1 mg/kg./día de epirubicina en conejos (aproximadamente 0.1 veces la dosis única máxima recomendada en humanos sobre una base de área de superficie corporal), durante los días 10 y 12 del período de gestación indujo abortos pero no fueron observados otros signos de toxicidad embrio-fetal, o de teratogenicidad.

Cuando se administraron en ratas madre, dosis superiores a los 0.5 mg/kg/día de epirubicina desde el día 17 al día 21 del período de gestación (aproximadamente 0.025 veces la dosis única máxima recomendada en humanos sobre una base de área de superficie corporal, luego del nacimiento no se observaron cambios permanentes en el desarrollo, actividad funcional, o la performance reproductiva de la prole.

No se realizaron estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Dos embarazos fueron reportados en mujeres que estaban recibiendo epirubicina. Una paciente tenía 34 años de edad, 28 semanas de embarazo, y se hallaba afectada por un cáncer de mama, la misma fue tratada con ciclofosfamida, y epirubicina, cada 3 semanas durante 3 ciclos. Ella recibió la última dosis a las 34 semanas de embarazo, y tuvo un bebe sano a las 35 semanas.

Un segundo caso se produjo en una mujer de 34 años de edad afectada por un cáncer de mama con metástasis hepáticas, esta paciente fue randomizada en el estudio clínico FEC-50, pero fue excluida del mismo por causa de su embarazo, la misma experimentó un aborto espontáneo.

Si la epirubicina es usada durante el embarazo, o si la paciente comienza su embarazo mientras esta recibiendo esta medicación, la misma deberá ser advertida sobre el potencial riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil deberán evitar comenzar un embarazo.

Madres en período de lactancia: la epirubicina fue excretada por la leche materna de ratas a la cuales se le administró una dosis de 0.50 mg/Kg./día en los períodos peri y post natales. No se sabe si la epirubicina es excretada por la leche materna humana. Debido a que algunas drogas incluyendo otras antraciclinas son excretadas por la leche materna y debido a potencial de las mismas para producir reacciones adversas serias para los lactantes, se recomienda a las madres discontinuar la lactancia mientras se hallen recibiendo esta medicación.

A.N.M.A.T. FOLIO 617 MESA DE ENTRADAS

Geriatría: aunque en los estudios clínicos no se indicó comenzar con bajas dosis en este tipo de pacientes, se recomienda adoptar cuidados especiales mediante un cuidadoso monitoreo de los mismos, cuando esta droga sea administrada en pacientes ≥ a los 70 años de edad.

Pediatría: la eficacia y seguridad de la epirubicina no ha sido establecida en estudios clínicos bien controlados para este tipo de pacientes. Los pacientes pediátricos se hallan expuestos a padecer un mayor riesgo de toxicidad por el uso de antraciclinas el cual se manifiesta a través de manifestaciones agudas de cardiotoxicidad y por insuficiencia cardíaca crónica.

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas han sido descriptas de acuerdo a su importancia clínica evidenciada en los diferentes estudios clínicos en los cuales se utilizaron esquemas de Qt, incluyendo epirubicina combinada con otras drogas citostáticas.

1. **Hematológicas:** leucopenia, anemia, neutropenia y trombocitopenia.
2. **Endócrinas:** amenorrea, flashes de calor.
3. **Corporales:** letargia, fiebre.
4. **Gastrointestinales:** náuseas, vómitos, mucositis, diarrea, y anorexia.
5. **Infecciones:** infecciones generalizadas, sepsis, neutropenia febril.
6. **Oculares:** conjuntivitis, queratitis.
7. **Piel y Faneras:** alopecia, toxicidad local, rash, picazón, cambios en la piel.

Toxicidades tardías:

1. **Cardíaca:** cambios asintomáticos en la FEVI, insuficiencia cardíaca congestiva.
2. **Leucemia**: leucemia mielocítica aguda.

Revisión de las Toxicidades Agudas:

1) **Hematológicas:** ver advertencias.
2) **Gastrointestinales:** se han descripto una estomatitis dosis dependiente (principalmente una estomatitis oral y menos frecuentemente una esofagitis),

A.N.M.A.T. FOLIO 218 MESA DE ENTRADAS

pueden ocurrir en pacientes tratados con epirubicina. Las manifestaciones clínicas de la mucositis pueden incluir dolor o sensación de quemazón, eritema, erosiones, ulceraciones, hemorragias, infecciones. La mucositis generalmente aparece luego de la administración temprana de la droga, si esta es grave puede en unos días evolucionar a ulceraciones mucosas; la mayoría de los pacientes se recuperan de estos episodios durante la tercera semana de la Qt., una hiperpigmentación de la mucosa oral puede también ocurrir. Náuseas y vómitos, ocasionalmente diarrea y dolor abdominal pueden ocurrir. Los episodios de vómitos y diarreas graves pueden producir cuadros de deshidratación. El uso de drogas antieméticas pueden prevenir o reducir estos episodios, es por esta razón que su uso debe ser considerado antes de iniciar la terapia con esta droga.

3) **Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad:** La alopecia ocurre frecuentemente pero usualmente es reversible y el cabello vuelve a crecer dentro de los 2 a tres meses de haber finalizado la terapia: flashes de calor e hiperpigmentación de la piel y las uñas, fotosensibilidad e hiperpigmentación de la piel irradiada han sido observados. Reacciones de urticaria y anafilaxia han sido reportadas en los pacientes tratados con epirubicina, los signos y síntomas de estas reacciones pueden variar desde un rash cutáneo y prurito hasta fiebre, temblores y shock.
4) **Cardiovasculares:** ver advertencias.
5) **Leucemia secundaria:** ver advertencias.
6) **Reacciones en el sitio de inyección**: ver advertencias.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Se reportó un caso de un hombre de 36 años afectado por un Linfoma No-Hodgkin el cual recibió una dosis de 95 mg/m2 de epirubicina durante 5 días consecutivos. 5 días después este paciente desarrolló una aplasia medular, una mucositis grado 4, y una hemorragia gastrointestinal. No se observaron signos de cardiotoxicidad aguda. Este paciente fue tratado con antibióticos, factores estimulantes de colonias y antimicóticos y se recuperó totalmente.

Una mujer de de 63 años de edad afectado por un cáncer de mama con metástasis hepáticas recibió una dosis única de 320 mg/m^2 de epirubicina. Ella fue hospitalizada

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico

con hipertermia y desarrolló una falla orgánica múltiple (respiratoria y renal), con acidosis láctica, e incremento de la láctico deshidrogenasa, y anuria. La muerte ocurrió dentro de las 24 horas de la administración de la epirubicina.

Posteriormente se reportaron algunos casos de administración de dosis más altas que las recomendadas el rango de las mismas osciló entre los 150 - 250 mg/m^2. Los eventos adversos observados en estos pacientes fueron cualitativamente similares a las toxicidades conocidas de la epirubicina.

La mayoría de los pacientes se recuperaron con cuidados de soporte adecuados.

Si ocurriese una sobre dosificación con epirubicina deberán adoptarse medidas de tratamiento de soporte las cuales deberán incluir antibióticoterapia, transfusiones de sangre y plaquetas, factores estimulantes de colonias, cuidados intensivos si son necesarios deberán ser provistos hasta la total recuperación del paciente de todas las toxicidades padecidas.

Una insuficiencia cardíaca congestiva tardía ha sido observada en los pacientes luego de algunos meses de haber recibido la administración de antraciclínicos. Los pacientes deberán ser controlados cuidadosamente para determinar si en algún momento presentasen signos de insuficiencia cardíaca para indicarle una adecuada terapia de soporte.

En caso de sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Juan P. Garraham: Tel (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Presentaciones

- **Epirubicina MR Pharma 10 mg:** envase conteniendo 1, 5, 50 y 100 frascos ampollas (los últimos dos envases hospitalarios)
- **Epirubicina MR Pharma 50 mg:** envase conteniendo 1, 5, 50 y 100 frascos ampollas (los últimos dos envases hospitalarios)

MR PHARMA

Epirubicina clorhidrato

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

CONSERVAR ENTRE 15° C – 30° C, PROTEGIDO DE LA LUZ.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires. Argentina

Rev. 09-2009

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio

A.N.M.A.T. FOLIO 221 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

EPIRUBICINA MR PHARMA

EPIRUBICINA CLORHIDRATO 10 mg

Inyectable liofilizado para infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

Contenido: envase conteniendo 1, 5, 50 ó 100 frascos ampollas (los últimos dos envases hospitalarios)

Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Epirubicina clorhidrato	10,00 mg
Lactosa monohidrato	50,00 mg
Manitol	50,00 mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Via administración: IV

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservar entre 15° C – 30° C, protegida de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

MR PHARMA

Epirubicina clorhidrato

A.N.M.A.T. FOLIO 222 MESA DE ENTRADAS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires. Argentina

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio

A.N.M.A.T.
FOLIO
223
MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

EPIRUBICINA MR PHARMA

EPIRUBICINA CLORHIDRATO 50 mg

Inyectable liofilizado para infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

Contenido: envase conteniendo 1, 5, 50 ó 100 frascos ampollas (los últimos dos envases hospitalarios)

Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Epirubicina clorhidrato	50,00 mg
Lactosa monhidrato	250,00 mg
Manitol	250,00 mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Via administración: IV

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservar entre 15° C – 30° C, protegido de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

M.R. PHARMA S.A.

Epirubicina clorhidrato

A.N.M.A.T. FOLIO 224 MESA DE ENTRADAS

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires. Argentina

A.N.M.A.T. FOLIO 225 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ETIQUETAS

EPIRUBICINA MR PHARMA

EPIRUBICINA CLORHIDRATO 10 mg

Inyectable liofilizado para infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

Cada frasco ampolla contiene:

Epirubicina clorhidrato	10,00 mg
Lactosa monohidrato	50,00 mg
Manitol	50,00 mg

Vía administración: IV

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservar entre 15° C – 30° C, protegida de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A -

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio

A.N.M.A.T.
FOLIO
226
MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ETIQUETA

EPIRUBICINA MR PHARMA

EPIRUBICINA CLORHIDRATO 50 mg

Inyectable liofilizado para infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

Cada frasco ampolla contiene:

Epirubicina clorhidrato	50,00 mg
Lactosa monhidrato	250,00 mg
Manitol	250,00 mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Via administración: IV

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservar entre 15° C – 30° C, protegida de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado Nº

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio

M.R. PHARMA S.A.