



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

DISPOSICIÓN Nº

4274

BUENOS AIRES, 30 JUL 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002000-10-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS LANPHARM 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.



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

DISPOSICIÓN Nº

4274

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 transcritos 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;



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

DISPOSICIÓN Nº

4274

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
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 LAN y nombre/s genérico/s EPIDOXORUBICINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIOS LANPHARM 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.



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

DISPOSICIÓN Nº

4274

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. Inscribase 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:1-0047-0000-002000-10-5.

DISPOSICIÓN Nº:

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

4274

Nombre comercial: EPIRUBICINA LAN.

Nombre/s genérico/s: EPIDOXORUBICINA CLORHIDRATO.

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 LIOF INYEC.

Nombre Comercial: EPIRUBICINA LAN.

Clasificación ATC: L01DB03

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADA COMO UN COMPONENTE DE LA TERAPIA ADYUVANTE EN PACIENTES CON EVIDENCIA DE COMPROMISO DE TUMOR DE NODULO AXILAR , LUEGO DE UNA RESECCION DE CANCER PRIMARIO DE MAMA.



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

4274

Concentración/es: 10,0 MG de EPIDOXORUBICINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

FRASCO AMPOLLA:

Genérico/s: EPIDOXORUBICINA CLORHIDRATO 10,0 MG.

Excipientes: LACTOSA 50,0 MG, ACIDO CLORHIDRICO 0.1 N / HIDROXIDO DE SODIO 0.1 N C.S.P. PH= 5,0 A 7,0 , MANITOL 50,0 MG.

AMPOLLA DE SOLVENTE: AGUA DESTILADA ESTERIL, 10 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: 1, 50 y 100 FRASCO AMPOLLA DE 10 MG CADA UNO (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO CON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLAS DE SOLVENTE).

Contenido por unidad de venta: 1, 50 y 100 FRASCO AMPOLLA DE 10 MG CADA UNO (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO CON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLAS DE SOLVENTE).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE 15° C HASTA 30° C, PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



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

4274

Forma farmacéutica: POLVO LIOF INYEC .

Nombre Comercial: EPIRUBICINA LAN.

Clasificación ATC: L01DB03

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADA COMO UN COMPONENTE DE LA TERAPIA ADYUVANTE EN PACIENTES CON EVIDENCIA DE COMPROMISO DE TUMOR DE NODULO AXILAR , LUEGO DE UNA RESECCION DE CANCER PRIMARIO DE MAMA.

Concentración/es: 50,0 MG de EPIDOXORUBICINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

FRASCO AMPOLLA

Genérico/s: EPIDOXORUBICINA CLORHIDRATO 50,0 MG.

Excipientes: LACTOSA 50,0 MG, ACIDO CLORHIDRICO 0.1 N/ HIDROXIDO DE SODIO 0.1 N C.S.P. pH =5,0 A 7,0 MANITOL 250,0 MG.

AMPOLLA DE SOLVENTE: AGUA DESTILADA ESTERIL, 10 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF

Presentación: 1, 50 y 100 FRASCO AMPOLLA DE 10 MG CADA UNO (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO CON SUS CORRESPONDIENTES



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

AMPOLLAS DE SOLVENTE).

Contenido por unidad de venta: 1, 50 y 100 FRASCO AMPOLLA DE 10 MG CADA UNO (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO CON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLAS DE SOLVENTE).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE 15° C HASTA 30° C, PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

4274


DR CARLOS CHIALE
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 inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

6274


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

**EPIRUBICINA LAN
EPIDOXORUBICINA CLORHIDRATO 10 y 50 mg
Inyectable liofilizado intravenoso**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

EPIRUBICINA LAN 10

Cada frasco-ampolla de 10 mg contiene:

EPIDOXORUBICINA Clorhidrato 10 mg
Manitol 50 mg
Lactosa 50 mg

Cada ampolla de solvente contiene

Agua destilada estéril 10 ml

EPIRUBICINA LAN 50

Cada frasco-ampolla de 50 mg contiene:

EPIDOXORUBICINA Clorhidrato 50 mg
Manitol 250 mg
Lactosa 250 mg

INDICACIONES

Epirubicina como inyectable liofilizado está indicada como un componente de la terapia adyuvante en pacientes con evidencia de compromiso de tumor de nódulo axilar, luego de una resección de cáncer primario de mama.


FARMACOLOGÍA CLÍNICA


La epirubicina es una antraciclina que actúa como agente citotóxico. Si bien se sabe que las antraciclina pueden interferir con una cantidad de funciones bioquímicas y biológicas dentro de las células eucariotas, no se han elucidado los mecanismos precisos de las propiedades citotóxicas y/o antiproliferativas de la epirubicina.

La epirubicina forma un complejo con el AND por intercalación de sus anillos plantares entre los pares base nucleótidos, con la inhibición consecuente del ácido nucleico (ADN y ARN) y la síntesis de la proteína.

Tal intercalación provoca un clivaje del ADN por medio de la topoisomerasa II, lo que da por resultado una actividad citocida. La epirubicina también inhibe la actividad del ADN helicasa, previniendo la separación enzimática del ADN de doble cadena e interfiriendo con la replicación y la transcripción. La epirubicina también participa en las reacciones de oxidación/reducción al generar radicales citotóxicos libres. Se piensa que la actividad antiproliferativa y citotóxica de la epirubicina resulta de estos o de otros mecanismos posibles.

La epirubicina es citotóxica in vitro con una variedad de líneas de células humanas murino establecidas y cultivos primarios de tumores humanos. También es activa in vivo contra una variedad de tumores murino y xenoinjertos humanos en ratones atímicos, incluyendo tumores de mama.


Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmud Vegjerski
Co-Director Técnico
M.N. 8230



4274

Farmacocinética

La farmacocinética de la epirrubicina 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 infusión o el esquema de administración. Los parámetros de la farmacocinética para la epirrubicina luego de infusiones de epirrubicina intravenosa de 6 a 10 minutos, infusiones intravenosas de epirrubicina como dosis únicas con dosis de 60 a 150 mg/m² en paciente con tumores sólido se muestran en el Cuadro 1. La concentración plasmática disminuyó en una manera trifásica con vidas medias promedio para las fases alfa, beta, y gama de alrededor de 3 minutos, 2.5 horas y 33 horas, respectivamente.

Cuadro 1. Resumen de los Parámetros Farmacocinéticos Promedio (±SD) en pacientes
¹ con tumores sólidos que recibieron 60 x 150 mg/m² de epirrubicina intravenosa

Dosis ² (mg/m ²)	C _{max} ³ (µg/mL)	(µg·h/mL) ABC ⁴	t _{1/2} ⁵ (horas)	CL ⁶ (L/hora)	V _{ss} ⁷ (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

¹ Cánceres de tumor sólido avanzados, principalmente del pulmón

² N=6 pacientes por nivel de dosis

³ Concentración plasmática al final de la infusión de 6 a 10 minutos

⁴ Área bajo la curva de concentración plasmática

⁵ Vida media de la fase terminal

⁶ Depuración plasmática

⁷ Volumen de estado constante de distribución


Distribución: luego de la administración intravenosa, la epirrubicina se distribuye rápida y ampliamente en los tejidos, sin embargo no atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades detectables. La unión de la epirrubicina a las proteínas plasmáticas, sobre todo la albúmina, es de aproximadamente un 77% y no resulta afectada por la concentración de la droga. La epirrubicina también parece concentrarse en los eritrocitos; las concentraciones de sangre total son, aproximadamente, dos veces las concentraciones plasmáticas.


Metabolismo: la epirrubicina se metaboliza, de forma extensa y rápida, por el hígado y también por otros órganos y células, incluyendo los eritrocitos.

Se identificaron cuatro vías metabólicas principales:

- (1) reducción del grupo 13-ceto con formación del derivado 13 (S)-dihidroepirubicinol
- (2) conjugación de la droga no modificada y del epirubicinol con ácido glucurónico
- (3) pérdida del residuo de amino azúcar a través de un proceso rédox con formación de la aglucona de doxorubicina y doxorubicinol
- (4) pérdida del residuo de amino azúcar a través de un proceso rédox 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 epirrubicina. Como los niveles plasmáticos de epirubicinol son más bajos que los de la droga no modificada, es poco probable que alcancen concentraciones in vivo suficientes para producir citotoxicidad. No se ha informado de actividad o toxicidad significativas de los otros metabolitos.


Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmund Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230



4274

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad: Por medio de la población analizada fueron 36 pacientes con cáncer (13 masculinos y 23 femeninos, con edades que iban desde los 20 a los 73 años) se comprobó que la edad afecta la depuración plasmática de epirrubicina en la población femenina. La depuración plasmática predecible para una mujer de 10 años fue alrededor de un 35 % menor que el de una paciente de 25 años de edad. Se incluyó en el estudio un número insuficiente de hombres mayores de 50 años para sacar conclusiones sobre las alteraciones relacionadas con la edad en la depuración de los animales. Pese a que una dosis inicial menor de epirrubicina no aparece ser necesaria en mujeres mayores, y no se usó en ensayos clínicos, deberá tomarse cuidado extremo cuando se monitoree la toxicidad cuando la epirrubicina se administra en las pacientes mujeres mayores de 70 años. (Ver PRECAUCIONES)

Sexo: En pacientes menores de 50 años, los valores de depuración promedio en pacientes tanto femeninos como masculinos fueron similares. La depuración de epirrubicina disminuye en las mujeres mayores (ver **Farmacocinética en poblaciones especiales - Edad**).

Pediátricos: La farmacocinética de epirrubicina en los pacientes pediátricos no ha sido evaluada.

Raza: La influencia de la raza en la farmacocinética de epirrubicina no ha sido evaluada.

Insuficiencia hepática: La epirrubicina se elimina por el metabolismo hepático y por excreción biliar; su depuración se reduce en los pacientes con disfunción hepática. En un estudio sobre el efecto de la disfunción hepática, los pacientes con tumores sólidos se clasificaron en tres grupos. En el primer grupo se incluyó a los pacientes (n=22) con niveles de AST en suero (SGOT) por encima del límite superior normal (mediana: 93 IU/L) y niveles normales de bilirrubina en suero (mediana: 0.5 mg/dL) y se les administró epirrubicina en dosis de 12.5 a 90 mg/m². El segundo grupo de pacientes manifestó alteraciones tanto en los niveles séricos de AST (mediana: 175 IU/L) como en los niveles de bilirrubina (mediana: 2.7 mg/dL) y recibieron una dosis de epirrubicina de 25 mg/m² (n=8). La farmacocinética se comparó con la de los pacientes que tenían valores normales de AST y bilirrubina en suero que recibieron dosis de epirrubicina de 12.5 a 120 mg/m². La depuración plasmática promedio de la epirrubicina se redujo en aproximadamente un 30% en los pacientes del Grupo 1, en comparación con la de los pacientes que tenían función hepática normal y en un 50% en los pacientes del Grupo 2. No se evaluaron pacientes con un deterioro más grave de la función hepática. (Ver ADVERTENCIAS y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN)

Insuficiencia renal: No se registraron alteraciones significativas de la farmacocinética de la epirrubicina o de su principal metabolito en pacientes con la creatinina sérica < 5 mg/dL. Se informó una reducción del 50% en la depuración plasmática en 4 pacientes con creatinina sérica >= 5 mg/dL (Ver ADVERTENCIAS) No se estudiaron los pacientes en diálisis.



4274

Interacciones medicamentosas

Taxanos: La coadministración de paclitaxel o docetaxel no afectó la farmacocinética de la epirubicina cuando se la administró inmediatamente después de administrar taxano.

Cimetidina: La coadministración de cimetidina (400 mg dos veces por día por 7 días empezando 5 días antes de la quimioterapia) aumentó el promedio de ABC de epirubicina (100 mg/m^2) en un 50% y disminuyó su depuración plasmática en un 30% (Ver **PRECAUCIONES**).

Drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P-450. No se realizó ninguna evaluación sistemática in vitro o in vivo con el fin de examinar el potencial de inhibición o inducción por medio de la epirubicina de las isoenzimas del citocromo oxidativo P-450.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Dos estudios multicéntrico, aleatorios a carátula abierta, evaluaron el uso de la inyección de epirubicina de 100 a 120 mg/m^2 en combinación con ciclofosfamida y fluorouracilo para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama con nódulos axilares positivo y sin evidencia de enfermedad distante metastásica (Etapa II ó III). El estudio MA-5 evaluó 120 mg/m^2 de epirubicina por curso en combinación con ciclofosfamida y fluorouracilo (CEF-120 regimen). Este estudio eligió al azar mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas con uno o más nódulos linfáticos positivos para realizar un régimen CEF-120 con epirubicina o un régimen CMF. El estudio GFEA-05 evaluó el uso de 100 mg/m^2 de epirubicina por curso en combinación con ciclofosfamida y fluorouracilo (FEC-100). Este estudio eligió al azar mujeres pre y postmenopáusicas y para administrarles el régimen FEC-100 o un régimen FEC-50 con dosis menores. En el estudio GFEA-05, se requirió que los pacientes que fueron elegidos tuvieran ≥ 4 nódulos comprometidos con tumor o, si sólo 1 a 3 nódulos eran positivos, o que tuvieran receptores negativos de estrógeno y progesterona y un grado 2 ó 3 de tumor histológico. Un total de 1281 mujeres participaron en estos estudios. Los pacientes con tumores T4 no fueron seleccionados para ningún estudio. El Cuadro 2 muestra los regímenes de tratamiento que recibieron los pacientes. El criterio de evaluación primario de estos ensayos fue "supervivencia libre de recaída", o sea, el tiempo que transcurre hasta la aparición de una recurrencia local, regional o distante, o una muerte relacionada con la enfermedad.

Se censuraron los pacientes con cáncer de mama contralateral, un segundo tumor maligno primario o muerte por otras causas que no sean cáncer de mama al momento de la última visita previa a estos eventos.

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230



Cuadro 2. Regímenes de Tratamiento utilizados en los Estudios de Fase 3 en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano

Grupos de Tratamiento	Agente	Régimen
MA-5 ¹ N=716	CEF-120 (total, 6 ciclos) ² N=356	Ciclofosfamida 75 mg/m ² PO, d 1-14, c/ 28 días
		Epirrubicina 60 mg/m ² IV, d 1 & 8, c/ 28 días
		Fluorouracilo 500 mg/m ² IV, d 1 & 8, c/ 28 días
CMF (total, 6 ciclos) N=360	Ciclofosfamida	100 mg/m ² PO, d 1-14, c/ 28 días
	Metotrexato	40 mg/m ² IV, d 1 & 8, c/ 28 días
	Fluorouracilo	600 mg/m ² IV, d 1 & 8, c/ 28 días
GFEA-05 ³ N=565	FEC-100 (total, 6 ciclos) N=276	Fluorouracilo 500 mg/m ² IV, d 1, c/ 21 días
		Epirrubicina 100 mg/m ² IV, d 1, c/ 21 días
		Ciclofosfamida 500 mg/m ² IV, d 1, c/ 21 días
	FEC-50 (total, 6 ciclos) N=289	Fluorouracilo 500 mg/m ² IV, d 1, c/ 21 días
	Tamoxifeno 30 mg diarios × 3 años, mujeres postmenopáusicas, cualquier estado de receptor.	Epirrubicina 50 mg/m ² IV, d 1, c/ 21 días
	Ciclofosfamida 500 mg/m ² IV, d 1, c/ 21 días	

¹ En mujeres que pasaron por una lumpectomía, irradiación de mama se administró luego de haber terminado el estudio de quimioterapia.

² Los pacientes también recibieron tratamiento antibiótico profiláctico con trimetoprima-sulfametoxazol o fluoroquinolona por la duración de su quimioterapia.

³ Todas las mujeres iban a recibir irradiación de mama luego de terminar la quimioterapia.

En el ensayo MA-5, la edad promedio de la población bajo estudio fue de 45 años. Aproximadamente un 60% de los pacientes tuvieron nódulos comprometidos (1 a 3) y aproximadamente un 40% tuvieron ≥ 4 nódulos comprometidos con tumor. En el estudio GFEA-05, la edad promedio fue de 51 años y aproximadamente la mitad de los pacientes fueron posmenopáusicas. Alrededor de un 17% de la población bajo estudio tuvieron 1 a 3 nódulos positivos y un 80% de los pacientes tuvieron un ≥ 4 de compromiso de nódulos linfáticos. Las características demográficas y tumorales fueron bien balanceadas entre los grupos de tratamiento en cada estudio.

Los criterios de evaluación de la eficacia de la supervivencia libre de recaída (SLR) y de la supervivencia general (SG) se analizaron usando los métodos Kaplan-Meier en grupos de pacientes en "intención de tratar (ITT)" en cada estudio. Los resultados para los criterios de evaluación se analizaron, inicialmente, después de hasta 5 años de seguimiento y estos resultados se presentan en la Tabla 3. Los resultados después de hasta 10 años de seguimiento se presentan en la Tabla 3. En el Estudio MA-5, el tratamiento de combinación con epirrubicina (CEF-120) demostró SLR significativamente más larga que CMF. La reducción estimada en el riesgo de recaída fue 24% en 5 años. La SG también fue mayor para el régimen CEF-120 con epirrubicina que para el régimen CMF. La reducción estimada del riesgo de muerte fue de 29% en 5 años.



En el Estudio GFEA-05, los pacientes tratados con un régimen de epirrubicina (FEC-100) con las dosis más altas tuvieron una SLR significativamente más larga de 5 años que los pacientes a los que se les administró el régimen de menor dosis (FEC-50). La reducción estimada del riesgo de relapso fue de un 32% en 5 años. La reducción estimada del riesgo de muerte fue de un 31% en 5 años. Los resultados del seguimiento de hasta 10 años (promedio de seguimiento = 8.8 años y 8.3 años, respectivamente para el Estudio MA-5 y el Estudio GFEA-05) se presentan en la Tabla 3. Pese a que los ensayos no fueron impulsados para los análisis de subgrupos, se observaron mejoras en el estudio MA-5 a favor de CEF-120 vs. CMF, en SLR y SG, tanto en pacientes con nódulo positivo 1-3 y aquellos con ≥ 4 de compromiso de tumor de nódulo positivo. En el estudio GFEA-05, se observaron mejoras en la SLR y SG en mujeres pre y posmenopáusicas bajo tratamiento con FEC-100, en comparación con FEC-50.

Cuadro 3. Resultados de Eficacia de los Estudios de Fase 3 en Pacientes con Cáncer de Mama en estadio temprano²

	Estudio MA-5		Estudio GFEA-05	
	CEF-120 N=356	CMF N=360	FEC-100 N=276	FEC-50 N=289
SLR en 5 años (%)	62	53	65	52
Taza de riesgo relativo ^{***}	0.76		0.68	
I de C de 2 lados 95%	(0.60, 0.96)		(0.52, 0.89)	
Log-rank Test estratificado **	(p = 0.013)		(p = 0.007)	
SG en 5 años (%)	77	70	76	65
Taza de riesgo relativo ^{***}	0.71		0.69	
SLR en 10 años (%)	51	44	49	43
Taza de riesgo relativo ^{***}	0.78		0.78	
SG en 10 años (%)	61	57	56	50
Taza de riesgo relativo ^{***}	0.82		0.75	

*Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier

*** Taza de riesgo relativo: CMF:CEF-120 en los estudios MA-5, FEC-50:FEC-100 en GFEA-05

DOSIFICACIÓN- MODO DE ADMINISTRACIÓN

La inyección de epirrubicina se administra en pacientes por medio de infusión intravenosa en ciclos repetidos de 3 a 4 semanas. La dosis total de epirrubicina puede darse en el Día 1 de cada ciclo o puede dividirse equitativamente y administrarse en los Días 1 y 8 de cada ciclo. Las dosis recomendadas de epirrubicina son las siguientes:

Dosis Iniciales

La dosis inicial recomendada de epirrubicina es de 100 a 120 mg/m². Los siguientes regimenes se utilizaron en los ensayos que apoyaban el uso de epirrubicina como un componente de la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama con nódulo axilar:

CEF-120:	Ciclofosfamida	75 mg/m ² PO D 1-14
	Epirrubicina	60 mg/m ² IV D 1, 8
	5-Fluorouracilo	500 mg/m ² IV D 1, 8
	Repetido cada 28 días por 6 ciclos	
FEC-100:	5-Fluorouracilo	500 mg/m ²
	Epirrubicina	100 mg/m ²
	Ciclofosfamida	500 mg/m ²

Todas las drogas administradas intravenosamente en el Día 1 y repetidas cada 21 días por 6 ciclos



4274

Los pacientes que recibieron el régimen de 120-mg/m² de epirubicina también recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos con trimetoprima-sulfametoxazol o una fluoroquinolona.

Disfunción de la médula ósea. Deberá considerarse con cautela la administración de dosis iniciales más bajas (75-90 mg/m²) en aquellos pacientes que han sido tratados previamente con altas dosis, pacientes con mielosupresión pre-existente o en presencia de infiltración neoplásica de la médula ósea (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Disfunción hepática. No se dispone de recomendaciones definitivas al respecto del uso de epirubicina en aquellos pacientes con la función hepática dañada, ya que se excluyó a los pacientes con anomalías hepáticas de los ensayos adyuvantes del tratamiento FEC-100/CEF-120. En los pacientes con AST sérico elevadas o concentraciones de bilirrubina séricas totales elevadas, se recomendaron las siguientes reducciones de las dosis en ensayos clínicos, pese a que pocos pacientes experimentaron falla hepática:

- Bilirrubina 1.2 a 3 mg/dL o AST 2 a 4 veces sobre el límite superior normal: 1/2 de la dosis de inicio recomendada
- Bilirrubina > 3 mg/dL o AST > 4 veces sobre el límite superior normal: 1/4 de la dosis de inicio recomendada

La información al respecto de la experiencia en los pacientes con disfunción hepática se encuentra en FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética en las Poblaciones especiales.

Disfunción Renal. Si bien no se pueden hacer recomendaciones específicas de las dosis en base a los datos disponibles limitados en pacientes con disfunción renal, se deberá considerar administrar dosis bajas en los pacientes con disfunción renal grave (creatinina sérica > 5 mg/dL).

Modificaciones de la dosis

Los ajustes de la dosis después del primer ciclo del tratamiento deben basarse en las toxicidades hematológicas y no-hematológicas. Los pacientes que presenten recuentos del nadir de plaquetas <50,000/mm³, recuentos absolutos de neutrófilos (ANC) <250/mm³, fiebre neutropénica, o toxicidad no-hematológica de Grado 3/4 durante el ciclo del tratamiento, se les deberá reducir la dosis del Día 1 en los ciclos subsiguientes a un 75% de la dosis del Día 1 administrada en el ciclo actual. El comienzo de la quimioterapia en los cursos posteriores deberá demorarse hasta que los recuentos plaquetarios sean >/= de 100,000/mm³, ANC >/=1500/mm³, y se hayan recuperado las toxicidades no-hematológicas hasta llegar a </= Grado I.

En aquellos pacientes que recibieron una dosis dividida de epirubicina (en los Días 1 y 8), la dosis del Día 8 debería ser de un 75% de la del Día 1 si los recuentos plaquetarios son 75,000-100,000/mm³ y el ANC es de 1000 a 1499/mm³. Si los recuentos plaquetarios al Día 8 son <75,000/mm³, ANC <1000/mm³, o se ha presentado toxicidad no-hematológica de Grado 3/4, la dosis del Día 8 deberá omitirse.

Preparación y Precauciones en la Administración

Los productos de drogas parenterales deben inspeccionarse visualmente previo a la administración por las partículas de materia y decoloración, cuando la solución y el recipiente así lo permita. Se deberá considerar utilizar procedimientos que se usen normalmente para el manejo y descarte adecuado de drogas anticancerígenos si se administra epirubicina.

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230



274

Medidas de protección. Se deberán tomar las siguientes medidas de protección cuando se manipule epirrubicina:

- El personal deberá estar **entrenado** en cuanto a las técnicas adecuadas de reconstitución y manejo.
- No se dejará que las mujeres embarazadas tengan contacto con esta droga.
- El personal que trabaja con epirrubicina deberá usar **indumentaria de protección**: gafas protectoras, batas y guantes y **máscaras descartables**.
- Se deberá definir una **área designada** para la preparación de la jeringa, con la **superficie protegida** por papel absorbente descartable.
- Todos los ítems que se usan en la reconstitución, administración o limpieza (incluyendo guantes) deberán colocarse en **bolsas de residuos de alto riesgo** para su incineración.

Los derrames o los escapes deberán tratarse con solución de hipoclorito sódico diluida (1% cloro), preferentemente por medio de remojo y luego agua. Todos los materiales contaminados y de limpieza deberán colocarse en bolsas de residuos de alto riesgo para su incineración. Ante el contacto accidental con la piel o los ojos se deberá tratar de inmediato con abundante agua, o jabón y agua, o solución de bicarbonato de sodio. No obstante, no escurra la piel por el uso de un cepillo de fregar. Se deberá buscar atención médica. Siempre lávese las manos luego de quitarse los guantes.

Incompatibilidades. Se deberá evitar el contacto prolongado con cualquier solución con un pH alcalino ya que resultará en hidrólisis de la droga. No deberá mezclarse epirrubicina con heparina o fluorouracilo debido a la incompatibilidad química que pueda desencadenar la precipitación.

Epirrubicina puede usarse en combinación con otros agentes antitumorales, pero no se recomienda que se mezcle con otras drogas en la misma jeringa.

Preparación de la Solución de Infusión

EPIRUBICINA LAN debe reconstituirse a una concentración de 1 mg/ml y administrarse dentro del tubo de una infusión intravenosa que fluye libremente (0.9% cloruro de sodio ó 5% de solución de glucosa). Los pacientes que recibieron un tratamiento inicial con las dosis iniciales 100-120 mg/m² recomendadas deben recibir la infusión de epirubicina dentro de los 15-20 minutos. En los pacientes que necesiten dosis iniciales más bajas de epirubicina debido a la disfunción de un órgano o que requieran modificar las dosis de epirubicina durante el tratamiento, el tiempo de la infusión de la epirubicina puede reducirse proporcionalmente, pero no debe ser menor de 3 minutos. La intención con esta técnica es la de minimizar el riesgo de trombosis o de extravasación perivenosa, que puede llevar a una celulitis grave, vesicación (formación de llagas), o necrosis tisular. No se recomienda una **inyección directa en bolo** debido al riesgo de **extravasación**, que puede ocurrir incluso en presencia de una regresión de la sangre adecuada al terminar la aspiración de la aguja. La esclerosis venosa puede ser el resultado de inyecciones en venas pequeñas o de inyecciones repetidas en la misma vena (ver **PRECAUCIONES**). EPIRUBICINA LAN deberá utilizarse dentro de las 24 horas de la primera penetración del tapón de goma. Descarte cualquier solución que no utilice.

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N 8230



4274

ADVERTENCIAS

La inyección de epirrubicina debe administrarse solo bajo la supervisión de médicos experimentados en el empleo de la terapia citotóxica. Antes de empezar el tratamiento con epirrubicina, los pacientes deben haberse recuperado de las toxicidades agudas (tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) de otros tratamientos citotóxicos previos. A su vez, antes del tratamiento inicial con epirrubicina deberá realizarse una evaluación cuidadosa de los recuentos sanguíneos; niveles séricos de la bilirrubina total, AST y creatinina y la función cardíaca tal como se mide por la FEVI (fracción de eyección ventricular izquierda).

Los pacientes deben ser bien monitoreados durante el tratamiento en caso de posibles complicaciones clínicas debido a mielosupresión. Es posible que sea necesario un cuidado de apoyo para el tratamiento de neutropenia grave y complicaciones infecciosas graves. El monitoreo de cardiotoxicidad potencial también es importante, especialmente con una exposición mayor acumulada de epirrubicina.

Toxicidad hematológica: Las manifestaciones predominantes de la toxicidad hematológica asociada con epirrubicina son la leucopenia y/o neutropenia reversibles, y representa la toxicidad aguda más común que limita la dosis de este medicamento. En la mayoría de los casos, el nadir de los glóbulos blancos (WBC) se alcanza entre 10 a 14 días desde la administración de la droga. Los casos de leucopenia y/o neutropenia es, normalmente, transitoria, con recuentos de glóbulos blancos neutrófilos que volvieron, generalmente a sus niveles normales hacia el Día 21 después de la administración de la droga. Tal como sucede con otros agentes citotóxicos, epirrubicina con las dosis recomendadas en combinación con ciclofosfamida y fluorouracilo puede producir casos graves de leucopenia y/o neutropenia. También pueden darse casos trombocitopenia y anemia grave. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave incluyen fiebre, infección, septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular, anemia sintomática o muerte. Si ocurren complicaciones mielosupresoras, se necesitarán medidas de apoyo adecuadas (e.j., antibióticos intravenosos, factores estimulantes de colonia, transfusiones). La mielosupresión requiere un monitoreo cuidadoso. Los recuentos totales y diferenciales de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas deberán evaluarse antes y durante de cada ciclo de tratamiento con epirrubicina.

Función cardíaca: La cardiotoxicidad es un riesgo conocido del tratamiento con antraciclinas. La toxicidad cardíaca inducida por antraciclinas puede manifestarse como eventos tempranos (agudos) o tardíos (retardados). La cardiotoxicidad temprana de la epirrubicina consiste, en gran parte, en taquicardia sinusal y/o anomalías de ECG, como cambios en el segmento ST y onda T inespecíficos, pero también se informaron taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, como así también bloqueo atrioventricular y bloqueo de rama. Estos efectos no predicen el desarrollo posterior de cardiotoxicidad tardía, son de escasa relevancia clínica y generalmente no se los considera una indicación para la suspensión del tratamiento con epirrubicina. La toxicidad retardada sucede a causa de una cardiomiopatía tardía que se manifiesta por reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) como: taquicardia, disnea, edema pulmonar, edema por declive, hepatomegalia, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope cardíaco. La falla cardíaca que amenaza la vida es la forma más grave de cardiomiopatía inducida por antraciclinas. Esta toxicidad aparece ser dependiente de la dosis acumulada de epirrubicina y representa la toxicidad acumulada que limita la dosis de la droga. Si ocurriera, normalmente la cardiotoxicidad retardada se desarrolla tarde a lo largo del curso del tratamiento con epirrubicina o dentro de los 2 ó 3 meses después de la finalización del tratamiento, pero se han informado los eventos que ocurren más tarde (varios meses o años después de la culminación del tratamiento).

Laboratorios Lanplam S.A.
Marta B. Figueras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanplam S.A.
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230



En una investigación retrospectiva que incluyó 9.144 pacientes, la mayoría con tumores sólidos en etapa avanzada, la probabilidad de desarrollar ICC aumentó con las dosis acumulativas de epirrubicina que iban en aumento. El riesgo estimado de los pacientes bajo tratamiento con epirrubicina que desarrollen una ICC que sea clínicamente evidente fue de un 0.9% con una dosis acumulativa de 550 mg/m², 1.6% a 700 mg/m² y 3.3% a 900 mg/m². El riesgo de desarrollar ICC en ausencia de otros factores de riesgo cardíacos aumentó considerablemente después de una dosis acumulativa de 900 mg/m².

En otra investigación retrospectiva con 469 pacientes tratados con epirrubicina y con cáncer de mama metastásico o en estadio temprano, el riesgo que se informó de ICC fue comparable con el observado en el estudio mayor con 9.000 pacientes.

Teniendo en cuenta el riesgo de cardiomiopatía, sólo se podrá exceder una dosis acumulativa de 900 mg/m² de epirrubicina con precaución extrema. Los factores de riesgo (enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante al área mediastina/pericardial, previo a la terapia con otras antraciclina o antracenedionas, uso concomitante de otras drogas con la capacidad de suprimir la contractilidad cardíaca) pueden aumentar el riesgo de toxicidad cardíaca. Pese a que no esté formalmente testado, es probable que la toxicidad de epirrubicina y otros antraciclina o antracenedionas sea aditiva. La toxicidad cardíaca con epirrubicina puede ocurrir con dosis acumulativas más bajas ya sea que los factores de riesgo están presentes o no.

Pese a que se reconoce que la biopsia endomiocárdica es la herramienta de diagnóstico más sensible para detectar una cardiomiopatía inducida por antraciclina, este examen invasivo no se realiza, prácticamente, por rutina. Los cambios en el electrocardiograma (ECG), como por ejemplo, disritmias, una reducción del voltaje QRS, o una prolongación mayor a los límites normales del intervalo de tiempo sistólico puede ser indicativo de cardiomiopatía inducida por antraciclina, pero el ECG no es un método sensible o específico para el seguimiento de la cardiotoxicidad relacionada con las antraciclina. El riesgo de disfunción cardíaca grave puede reducirse mediante monitoreos constantes de la fracción de eyección ventricular izquierda durante el curso del tratamiento con una discontinuación rápida de la epirrubicina ante el primer signo de deterioro funcional. El método de cuantificación más apropiado para evaluaciones repetidas de la función cardíaca (evaluación de la fracción de eyección ventricular izquierda) incluye la angiografía con radionucleidos (MUGA) o el ecocardiograma. Se recomienda una evaluación basal cardíaca con un ECG y una MUGA o un ecocardiograma, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad. Estas determinaciones (MUGA o ecocardiograma) de la fracción de eyección ventricular izquierda deben ser repetidas, particularmente si se alcanzan altas dosis acumulativas de antraciclina. El método de evaluación seleccionado debe ser siempre el mismo, durante el seguimiento. En los pacientes con factores de riesgo, particularmente previo al uso de antraciclina o antracenediona, el monitoreo de la función cardíaca debe ser particularmente estricto y el riesgo-beneficio del tratamiento continuado con epirrubicina en pacientes con la función cardíaca dañada debe evaluarse con cuidado.

Leucemia secundaria: La ocurrencia de leucemia mielocítica aguda secundaria, con o sin fase pre-leucémica, se ha informado en pacientes tratados con antraciclina. La leucemia secundaria es más común cuando tales drogas se administran en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN, en sujetos que hayan recibido un fuerte pre-tratamiento con drogas citotóxicas, o cuando las dosis de antraciclina han aumentado. Estas leucemias pueden presentar un período de latencia que puede variar entre 1 a 3 años. Un análisis de 7.110 pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con epirrubicina en ensayos clínicos controlados como un componente de los regímenes de poli-quimioterapia para los casos de cáncer de mama en estadio temprano, mostró un riesgo acumulativo de leucemia mielocítica aguda secundaria o síndrome mielodisplásico (LMA/MDS) de alrededor 0.27% (aproximadamente 95% I.C., 0.14-0.40) a los 3 años, 0.46% (aproximadamente 95% I.C., 0.28-0.65) a los 5 años y 0.55% (aproximadamente 95% I.C., 0.33-0.78) a los 8 años. El riesgo de desarrollar AML/MDS aumentó con las dosis de epirrubicina que fueron en aumento.



4274

Se descubrió que la probabilidad acumulativa de desarrollar LMA/MDS se ve particularmente aumentada en los pacientes que recibieron más de la dosis máxima acumulativa recomendada de epirrubicina (720 mg/m^2) o ciclofosfamida (6.300 mg/m^2), como se muestra en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Probabilidad acumulativa de desarrollar LMA/MDS en relación con las dosis acumulativas de epirrubicina y ciclofosfamida

Años de Comienzo del Tratamiento	Probabilidad acumulativa de desarrollar LMA/MDS (95% I.C.)			
	Dosis acumulativa de ciclofosfamida $\leq 6,300 \text{ mg/m}^2$		Dosis acumulativa de ciclofosfamida $> 6,300 \text{ mg/m}^2$	
	Dosis acumulativa de epirrubicina $\leq 720 \text{ mg/m}^2$ N=4760	Dosis acumulativa de epirrubicina $> 720 \text{ mg/m}^2$ N=111	Dosis acumulativa de epirrubicina $\leq 720 \text{ mg/m}^2$ N=890	Dosis acumulativa de epirrubicina $> 720 \text{ mg/m}^2$ N=261
3	0.12 (0.01-0.22)	0.00 (0.00-0.00)	0.12 (0.00-0.37)	4.37 (1.69-7.05)
5	0.25 (0.08-0.42)	2.38 (0.00-6.99)	0.31 (0.00-0.75)	4.97 (2.06-7.87)
8	0.37 (0.13-0.61)	2.38 (0.00-6.99)	0.31 (0.00-0.75)	4.97 (2.06-7.87)

Epirrubicina es mutagénico, clastogénico y carcinogénico en animales (ver próxima sección, Carcinogénesis, Mutagénesis y Daños en la Fertilidad).

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos en la Fertilidad. Se reportó leucemia mielógena aguda relacionada con el tratamiento en mujeres que recibieron regímenes adyuvantes de quimioterapia basados en epirrubicina (ver ADVERTENCIAS, Leucemia Secundaria). No se han realizado estudios convencionales a largo plazo en animales con el fin de evaluar el potencial carcinogénico de epirrubicina, pero la administración intravenosa de una dosis única de 3.6 mg/kg de epirrubicina en ratas hembras (alrededor de 0.2 veces la dosis humana máxima recomendada sobre una base del área de la superficie corporal) duplicó aproximadamente la incidencia de tumores mamarios (principalmente fibroadenomas) que se observaron en un año. La administración de 0.5 mg/kg de epirrubicina intravenosamente en ratas (alrededor de 0.025 veces la dosis humana máxima recomendada sobre una base del área de la superficie corporal) cada 3 semanas durante diez dosis aumentaron la incidencia de fibromas subcutáneos en ratas macho a lo largo de un periodo de observación de 18 meses. Además, la administración subcutánea de 0.75 ó 1.0 mg/kg/día (alrededor de 0.015 veces la dosis humana máxima recomendada sobre una base del área de la superficie corporal) en ratas recién nacidas durante 4 días, tanto el primer día como el décimo día luego del alumbramiento de un total de 8 dosis, aumentaron la incidencia de animales con tumores en comparación con las ratas control durante un periodo de observación de 24 meses.

Epirrubicina fue mutagénico in vitro en las bacterias (Ames test) tanto en presencia o ausencia de activación metabólica y en células mamarias (ensayo HGPRT en fibroblastos de pulmones V79 en hámster chinos) en ausencia pero no en presencia de activación metabólica. Epirrubicina fue clastogénica in vitro (aberraciones de cromosoma en linfocitos humanos) tanto en presencia y ausencia de activación metabólica y fue también clastogénica in vivo (aberración cromosómica en la médula ósea de ratón).

En los estudios de fertilidad en ratas, las ratas macho recibieron epirrubicina diariamente durante 9 semanas y copularon con las ratas hembras que recibieron epirrubicina diariamente por 2 semanas antes de la copulación y hasta el día 7 de la gestación. Cuando una dosis de 0.3 mg/kg/día (alrededor de 0.015 veces la dosis humana máxima recomendada sobre una base del área de la superficie corporal) se administró a ambos sexos, no se produjeron embarazos. No se observaron efectos en la conducta de apareamiento o fertilidad con dosis de 0.1 mg/kg/día , pero las ratas macho tuvieron atrofia de testículos y epidídimo y se les redujo la espermatogénesis.



4274

La dosis de 0.1 mg/kg/día también causó embriofetalidad. Se observó un aumento en la frecuencia de retardo del crecimiento fetal en estos estudios con dosis de 0.03 mg/kg/día (alrededor de 0.0015 veces la dosis humana máxima recomendada sobre una base del área de la superficie corporal). Las dosis múltiples diarias de epirrubicina en conejos y perros también causaron atrofia en los órganos reproductores masculinos. Las dosis únicas intravenosas de 20.5 y 12 mg/kg de epirrubicina causaron atrofia testicular en ratones y ratas, respectivamente (ambas aproximadamente 0.5 veces la dosis máxima humana recomendada sobre la base del área de superficie corporal). Una única dosis de 16.7 mg/kg de epirrubicina causó atrofia uterina en ratas.

Pese a que no se dispone de datos experimentales, la epirrubicina puede inducir daños cromosómicos en espermatozoides humanos debido a su potencial genotóxico. Los hombres sometidos a tratamiento con epirrubicina deberían emplear métodos efectivos de anticoncepción. Epirrubicina puede causar amenorrea irreversible (menopausia prematura) en mujeres premenopáusicas.

Función Hepática. La mayor vía de eliminación de epirrubicina es el sistema hepatobiliar (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética en Poblaciones Especiales). Los niveles de bilirrubina sérica total y los niveles de AST deben evaluarse antes y durante el tratamiento con epirrubicina. Los pacientes con aumento de los valores de la bilirrubina o AST pueden experimentar una depuración más lenta de la droga y un aumento de la toxicidad general. Se recomienda reducir la dosis en este tipo de pacientes (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). No se ha evaluado a los pacientes con la función hepática muy dañada; por lo tanto, la epirrubicina no debería usarse en este grupo de pacientes.

Función renal. La creatinina sérica deberá evaluarse antes y durante el tratamiento. El ajuste de las dosis es necesario en pacientes con niveles de creatinina sérica mayores a 5 mg/dL (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). No se ha estudiado a los pacientes bajo tratamiento de diálisis.

Síndrome de Lisis Tumoral. Tal como pasa con otros agentes citotóxicos, la epirrubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del intenso catabolismo de las purinas que acompaña a la rápida lisis tumoral (síndrome de lisis tumoral) inducida por drogas. También pueden suceder otras anomalías metabólicas. Si bien generalmente no es un problema en los pacientes con cáncer de mama, los médicos deberán considerar el potencial de desarrollar síndrome de lisis tumoral en los pacientes potencialmente susceptibles y deberán considerar un monitoreo de los niveles de uricemia, potasio, fosfato de calcio y creatinina sérica, inmediatamente después de la administración inicial de quimioterapia. La hidratación, alcalinización de la orina y profilaxis con alopurinol previenen la hiperuricemia y pueden minimizar las complicaciones potenciales del síndrome de lisis tumoral.

Embarazo - Categoría D. Epirrubicina puede causar daño fetal si se lo administra en mujeres embarazadas. La administración intravenosa de 0.8 mg/kg/día de epirrubicina en ratas (aproximadamente 0.04 veces la dosis humana única máxima recomendada sobre una base de un área de superficie corporal) durante los días 5 a 15 de la gestación resultó ser embriotóxica (aumento de las resorciones y pérdida de post-implante) y causó retardo en el crecimiento fetal (disminución del peso corporal), pero no resultó ser teratogénica hasta esta dosis.

La administración intravenosa de 2 mg/kg/día de epirrubicina en ratas (aproximadamente 0.1 veces la dosis humana única máxima recomendada sobre una base de un área de superficie corporal) en los días 9 y 10 de la gestación resultó ser embriotóxica (aumento de las resorciones tardías, pérdida de post-implante y fetos muertos disminuyó, la cantidad de fetos vivos), retardo el crecimiento fetal (disminución del peso corporal) y causó disminución del peso placentario.



4274

Esta dosis también fue teratogénica, lo que causó numerosas malformaciones externas (atresia anal, pérdida de la cola, tubérculo genital anormal), viscerales (principalmente en los sistemas gastrointestinales, urinarios y cardiovasculares) y esqueléticos (huesos largos, anomalías de las costillas, osificación de la médula ósea irregular). La administración intravenosa de epirrubicina en conejos en dosis de hasta 0.2mg/kg/día.

También se observaron dos casos de leucemia aguda linfocítica (LAL) en pacientes que recibieron epirrubicina. No obstante, no se estableció una asociación clara entre las antraciclinas, como por ejemplo la epirrubicina y la LAL.

Repaso de las toxicidades agudas demoradas

Hematológicas – Ver ADVERTENCIAS.

Gastrointestinal. Los casos de mucositis dependiente de la dosis- (principalmente estomatitis oral, y con menos frecuencia esofagitis) pueden ocurrir en pacientes tratados con epirrubicina. Las manifestaciones clínicas de mucositis pueden incluir una sensación de dolor o quemazón, eritema, erosiones, úlceras, hemorragia o infecciones. Generalmente, la mucositis aparece temprano, luego de la administración de la droga y, en caso de que fuera grave, puede progresar unos días más y formarse ulceraciones mucosas; la mayoría de los pacientes se recuperan de este evento adverso hacia la tercera semana de tratamiento. También puede ocurrir hiperpigmentación de la mucosa oral.

También pueden presentarse náuseas, vómitos y, ocasionalmente, diarrea y dolor abdominal. Los casos de vómitos graves y diarrea pueden producir deshidratación. Los antieméticos pueden reducir las náuseas y los vómitos; el uso profiláctico de antieméticos deberá considerarse antes del tratamiento (ver PRECAUCIONES).

Reacciones cutáneas e hipersensibilidad. Con frecuencia se presentan casos de alopecia, pero normalmente es reversible y el cabello vuelve a crecer dentro de los 2 a 3 meses de haber terminado el tratamiento. Se observaron calores, hiperpigmentación de la piel y las uñas, fotosensibilidad e hipersensibilidad a la piel irradiada (reacción de recuerdo de la radiación). Se informaron urticaria y anafilaxis en pacientes tratados con epirrubicina; los signos y síntomas de estas reacciones pueden variar desde rash dérmico y prurito hasta fiebre, escalofríos y shock.

Cardiovascular - Ver ADVERTENCIAS.

Leucemia secundaria - Ver ADVERTENCIAS.

Reacciones en el lugar de la inyección - Ver PRECAUCIONES.

SOBREDOSIFICACIÓN

Si ocurre sobredosis, se deberá proporcionar tratamiento de apoyo (incluyendo un tratamiento antibiótico, transfusiones de sangre y plaquetas, factores estimulantes de colonias y un cuidado intensivo, según corresponda) hasta que se recuperen los niveles tóxicos. Se ha observado insuficiencia cardíaca retardada meses después de la administración de antraciclinas. Los pacientes deben vigilarse cuidadosamente y en el caso de que aparezcan signos de insuficiencia cardíaca se aplicará el tratamiento de apoyo adecuado.

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
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN

Envase x 1 frasco ampolla 10 mg, 1 frasco ampolla 10 mg y 1 ampolla de Solvente Estéril. Y 50, y 100 frasco ampolla 10 mg con ampolla de Solvente para uso hospitalario exclusivo.

Envase x 1 frasco ampolla 50 mg. Y 50 y 100 frasco ampolla 50 mg para uso hospitalario exclusivo.

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230



CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente ambiente entre 15 y 30°C, protegido de la luz.

"...Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas..."

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°

Co- Director Técnico: Zigmud Vegierski

Laboratorios LANPHARM S.A.

Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Argentina

Elaborado en: Villegas 1320/1510

Localidad: San Justo


MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


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

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Código ATC: L01DB03

Fecha de Última Revisión:


Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmud Vegierski
Co- Director Técnico
M.N. 8230



PROYECTO DE ESTUCHE

**EPIRUBICINA LAN
EPIDOXORUBICINA CLORHIDRATO 10 mg
Inyectable liofilizado**

4274

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

Epidoxorubicina Clorhidrato 10 mg
Manitol 50 mg
Lactosa 50 mg

Cada ampolla de solvente contiene

Agua destilada estéril 10 ml

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, protegido de la luz.

PRESENTACION:

*Envase con 1 frasco ampolla de liofilizado y 1 ampolla de solvente estéril.

"...Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas..."

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

Laboratorios LANPHARM S.A.

Co- Director Técnico: Zigmud Vegierski -Farmacéutico

Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Argentina

Elaborado en: Villegas 1320/1510

Localidad: San Justo

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

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

* Mismo texto para 50 y 100 frascos ampolla con ampolla solvente para uso hospitalario exclusivo.

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmud Vegierski
Co- Director Técnico
M.N 8230



4274

PROYECTO DE ROTULO

EPIDOXORUBICINA LAN
EPIDOXORUBICINA CLORHIDRATO 10 mg
Inyectable liofilizado

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

Epidoxorubicina Clorhidrato10 mg
Manitol 50 mg
Lactosa50 mg

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, protegido de la luz.

CONTENIDO:

10 mg .

“...Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas...”

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

Laboratorios LANPHARM S.A.
Co- Director Técnico: Zigmud Vegierski - Farmacéutico
Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Argentina
Elaborado en: Villegas 1320/1510
Localidad: San Justo

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

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO


Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmud Vegierski
Co- Director Técnico
M.N 8230



PROYECTO DE ROTULO

**EPIRUBICINA LAN 10 mg
AMPOLLA SOLVENTE
P/Inyectable**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ampolla de solvente contiene
Agua destilada estéril.....10 ml

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C,

CONTENIDO:

10 ml.

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

Laboratorios LANPHARM S.A.

Co- Director Técnico: Zigmud Vegierski - Farmacéutico

Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Argentina

Elaborado en: Villegas 1320/1510

Localidad: San Justo

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmud Vegierski
Co- Director Técnico
M.N 8230



4274

PROYECTO DE ESTUCHE

**EPIRUBICINA LAN
EPIDOXORUBICINA CLORHIDRATO 50 mg
Inyectable liofilizado**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

Epidoxorubicina Clorhidrato50 mg
Manitol 250 mg
Lactosa250 mg

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, protegido de la luz.

PRESENTACION:

*Envase con 1 frasco ampolla de liofilizado.

"...Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas..."

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

Laboratorios LANPHARM S.A.


Co- Director Técnico: Zigmud Vegierski -Farmaceutico
Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Argentina


Elaborado en: Villegas 1320/1510
Localidad: San Justo

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

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

* Mismo texto para 50 y 100 frascos ampolla para uso hospitalario exclusivo.


Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmud Vegierski
Co- Director Técnico
M.N 8230



4274

PROYECTO DE ROTULO

EPIDOXORUBICINA LAN
EPIDOXORUBICINA CLORHIDRATO 50 mg
Inyectable liofilizado

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

Epidoxorubicina Clorhidrato	10 mg
Manitol	50 mg
Lactosa	50 mg

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, protegido de la luz.

CONTENIDO:

50 mg .

“...Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomienda a otras personas...”


MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

Laboratorios LANPHARM S.A.
Co- Director Técnico: Zigmud Vegierski -Farmaceutico
Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Argentina
Elaborado en: Villegas 1320/1510
Localidad: San Justo

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

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO


Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmud Vegierski
Co- Director Técnico
M.N 8230



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-002000-10-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4274 de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIOS LANPHARM 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 LAN.

Nombre/s genérico/s: EPIDOXORUBICINA CLORHIDRATO.

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 LIOF INYEC.

Nombre Comercial: EPIRUBICINA LAN.



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

Clasificación ATC: L01DB03

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADA COMO UN COMPONENTE DE LA TERAPIA ADYUVANTE EN PACIENTES CON EVIDENCIA DE COMPROMISO DE TUMOR DE NODULO AXILAR , LUEGO DE UNA RESECCION DE CANCER PRIMARIO DE MAMA.

Concentración/es: 10,0 MG de EPIDOXORUBICINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

FRASCO AMPOLLA:

Genérico/s: EPIDOXORUBICINA CLORHIDRATO 10,0 MG.

Excipientes: LACTOSA 50,0 MG, ACIDO CLORHIDRICO 0.1 N / HIDROXIDO DE SODIO 0.1 N C.S.P. PH= 5,0 A 7,0 , MANITOL 50,0 MG.

AMPOLLA DE SOLVENTE: AGUA DESTILADA ESTERIL, 10 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: 1, 50 y 100 FRASCO AMPOLLA DE 10 MG CADA UNO (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO CON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLAS DE SOLVENTE).

Contenido por unidad de venta: 1, 50 y 100 FRASCO AMPOLLA DE 10 MG CADA UNO (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO CON SUS

H



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

CORRESPONDIENTES AMPOLLAS DE SOLVENTE).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE 15° C HASTA 30° C, PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOF INYEC .

Nombre Comercial: EPIRUBICINA LAN.

Clasificación ATC: L01DB03

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADA COMO UN COMPONENTE DE LA TERAPIA ADYUVANTE EN PACIENTES CON EVIDENCIA DE COMPROMISO DE TUMOR DE NODULO AXILAR , LUEGO DE UNA RESECCION DE CANCER PRIMARIO DE MAMA.

Concentración/es: 50,0 MG de EPIDOXORUBICINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

FRASCO AMPOLLA:

Genérico/s: EPIDOXORUBICINA CLORHIDRATO 50,0 MG.

Excipientes: LACTOSA 50,0 MG, ACIDO CLORHIDRICO 0.1 N/ HIDROXIDO DE SODIO 0.1 N C.S.P. Ph=5,0 A 7,0 MANITOL 250,0 MG.

AMPOLLA DE SOLVENTE: AGUA DESTILADA ESTERIL, 10 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.



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

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF

Presentación: 1, 50 y 100 FRASCO AMPOLLA DE 10 MG CADA UNO (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO CON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLAS DE SOLVENTE).

Contenido por unidad de venta: 1, 50 y 100 FRASCO AMPOLLA DE 10 MG CADA UNO (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO CON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLAS DE SOLVENTE).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE 15° C HASTA 30° C, PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS LANPHARM S.A. el Certificado N° 55693, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 30 JUL 2010 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4274

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.