



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°


2 6 7 2

BUENOS AIRES, 27 MAY 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000042-10-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. representante de TEVA PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LTD, solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CRISABON / EPIRRUBICINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN 10mg - 50mg - 150mg, aprobada por Certificado N° 47.315.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.





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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

2672

Que a fojas 87 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CRISABON / EPIRRUBICINA aprobada por Certificado N° 47.315 y Disposición N° 4531/98, propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. representante de TEVA PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LTD, cuyos textos constan de fojas 54, 55 y 56 para los rótulos y de fojas 43 a 53, 57 a 67 y 71 a 81, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4531/98 los rótulos autorizados por la foja 54 y los prospectos autorizados por las fojas 43 a 53, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

2 6 7 2

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.315 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000042-10-8

DISPOSICION N°

2 6 7 2

js


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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 2672 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.315 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. representante de TEVA PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LTD, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CRISABON / EPIRRUBICINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN 10mg - 50mg - 150mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4531/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001758-98-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y Prospectos	Anexo de Disposición N° 4531/98.-	Rótulos de fs. 54, 55 y 56, corresponde desglosar fs. 54. Prospectos de fs. fojas 43 a 53, 57 a 67 y 71 a 81, corresponde desglosar de fs. 43 a 53.-

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

Handwritten signature



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. representante de TEVA PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LTD, Titular del Certificado de Autorización N° 47.315 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes **27 MAY 2010** de.....de 2010.

CH

Expediente N° 1-0047-0000-000042-10-8

DISPOSICIÓN N° **2672**

js
[Firma]

[Firma]
SERGIO CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2672

**PROYECTO DE PROSPECTO****CRISABON****EPIRRUBICINA****10 mg, 50 mg y 150 mg**

Polvo Liofilizado para Inyección

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de:	10 mg	50 mg	150 mg
contiene:			
Clorhidrato de Epirrubicina	10 mg	50 mg	150 mg
Lactosa	50 mg	250 mg	750 mg
Metilparabeno	2 mg	10 mg	30 mg

ACCION TERAPÉUTICA

Antineoplásico citostático del grupo de los antibióticos antraciclínicos.

Clasificación ATC: L01D B03

INDICACIONES

La Epirrubicina está indicada en el tratamiento del carcinoma de mama con criterio adyuvante, para la enfermedad localmente avanzada y/o metastásica, linfoma no-Hodgkin, Enfermedad de Hodgkin, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma gástrico, carcinoma de hígado, carcinoma de páncreas, carcinoma de cabeza y cuello, carcinoma de pulmón, carcinoma ovárico y leucemia aguda linfoblástica.

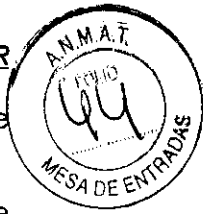
La Epirrubicina está indicada también en el tratamiento de tumores vesicales superficiales (carcinoma de células transicionales, carcinoma *in situ*) y profilaxis de la recaída de tumores vesicales superficiales luego de una resección transuretral completa.

ACCION FARMACOLÓGICA**FARMACODINAMIA**

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

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

La Epirrubicina también inhibe la actividad de la ADN helicasa, lo cual impide la separación enzimática del ADN de doble cadena y altera la replicación y la transcripción. La Epirrubicina



también está implicada en reacciones de oxidación/reducción mediante la generación de radicales libres citotóxicos.

Se piensa que la actividad antiproliferativa y citotóxica de la Epirubicina es el resultado de estos u otros posibles mecanismos.

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

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de la Epirubicina es lineal sobre el intervalo de dosis de 60 a 150 mg/m² y la depuración del plasma no se ve afectada por la duración de la perfusión o el esquema de administración.

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

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

Se han identificado cuatro vías metabólicas principales:

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

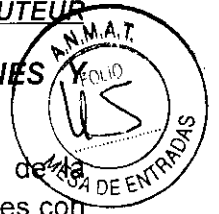
El epirubicinol tiene una actividad citotóxica *in vitro* que es una décima parte de la de la Epirubicina.

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

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Deterioro de la función hepática: La Epirubicina se elimina tanto por metabolismo hepático como por excreción biliar y la depuración está reducida en pacientes que tienen disfunción hepática. No se han evaluado pacientes con deterioro grave de la función



hepática (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

Deterioro de la función renal: No se han observado alteraciones significativas de farmacocinética de la Epirubicina o su principal metabolito, el epirubicinol, en pacientes con creatinina sérica < 5 mg/dl.

No se han estudiado pacientes en diálisis.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La Epirubicina se usa comúnmente por vía intravenosa. La administración intravesical se ha encontrado beneficiosa en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga y en la profilaxis de la recurrencia del tumor luego de resección transuretral, la vía intraarterial de administración también ha sido empleada para producir actividad local intensa con toxicidad general reducida (**VÉASE PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

Administración intravenosa (I.V.)

La dosis total de Epirubicina por ciclo puede variar de acuerdo a su empleo en regímenes específicos (como agente único o en combinación con otras drogas citotóxicas) y de acuerdo a la indicación.

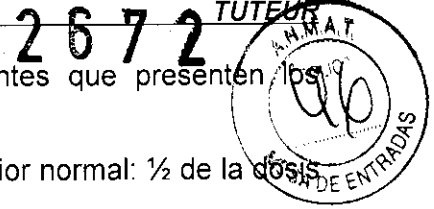
Epirubicina se debe administrar a través de una vía mediante perfusión intravenosa de flujo libre (solución salina normal 0,9% o dextrosa al 5%). A fin de reducir al mínimo el riesgo de trombosis o extravasación perivenosa, el tiempo usual de perfusión oscila entre 3 y 20 minutos dependiendo de la dosificación y del volumen de la solución para perfusión. No se recomienda la inyección en bolo directo debido al riesgo de extravasación, la cual puede sobrevenir aun en presencia de un retorno venoso adecuado cuando se succiona con la aguja. Puede producirse fleboesclerosis luego de la inyección en un vaso pequeño o luego de inyecciones repetidas en la misma vena.

-Dosis de inicio en regímenes estándar: Como agente único, la dosis inicial estándar recomendada en adultos es de 60-120 mg/m² de área de superficie corporal por ciclo. La dosis inicial recomendada de Epirubicina cuando es utilizada como componente de una terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama con ganglios axilares positivos es de 100 a 120 mg/m². La dosis total inicial puede darse en una sola administración o dividida en 2 a 3 días consecutivos. Si la recuperación de la toxicidad inducida por Epirubicina es normal (particularmente depresión de médula ósea y estomatitis), cada ciclo de tratamiento puede repetirse cada 3 ó 4 semanas. Si la Epirubicina se emplea en combinación con otras drogas citotóxicas cuyas toxicidades posiblemente se superponen, la dosis recomendada por ciclo debe ser reducida adecuadamente (ver referencias para indicación específica).

-Regímenes de altas dosis de inicio: Altas dosis de inicio de Epirubicina pueden ser empleadas en el tratamiento del cáncer de mama y pulmón. Como agente único, la dosis alta de inicio por ciclo recomendada en adultos es de 90-135 mg/m² en el día 1 ó 45 mg/m² en los días 1, 2, 3 cada 3 a 4 semanas. Si la Epirubicina se emplea en combinación con otra terapia, la dosis alta de inicio recomendada en adultos es de 90-120 mg/m² en el día 1 cada 3 a 4 semanas.

Modificaciones de dosis

-Disfunción renal: La información en pacientes con deterioro renal es limitada en cuanto a la dosis específica recomendada, por lo que debería recomendarse una menor dosis de inicio en pacientes con deterioro renal severo (creatinina sérica > 5 mg/dl).



- *Disfunción hepática:* Se recomienda reducir la dosis en pacientes que presenten los siguientes valores en suero:

- Bilirrubina 1,2 a 3,0 mg/dl o AST 2 a 4 veces sobre el límite superior normal: ½ de la dosis de inicio recomendada.
- Bilirrubina > 3,0 mg/dl o AST > 4 veces sobre el límite normal: ¼ de la dosis de inicio recomendada.

- *Otras poblaciones especiales:* Es posible que haya que considerar administrar dosis de inicio más bajas o implementar intervalos más largos entre ciclos en el caso de pacientes intensamente pretratados o pacientes con infiltración neoplásica de médula ósea (véase **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**). En ancianos han sido utilizados dosis iniciales y regímenes estándar.

Administración intravesical

La solución de Epirrubicina debe ser administrada mediante el uso de un catéter y debe ser retenida intravesicalmente durante una hora. Durante el curso de esta aplicación, es necesario rotar al paciente para asegurar un mayor y amplio contacto de la solución con la mucosa vesical. A fin de evitar la dilución indebida con orina de la dosis aplicada, deberá instruirse al paciente para que suprima la ingesta de líquidos doce horas antes de la instilación. Al término de la administración el paciente deberá evacuar la vejiga.

La administración intravesical no es adecuada para el tratamiento de tumores invasivos que han penetrado en la capa muscular de la pared vesical.

Tumores vesicales superficiales

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

Curso de 4-8 semanas seguido de instilación mensual: Se aconseja la instilación semanal de 50 mg diluida en 25 a 50 ml de solución salina, comenzando 2 a 7 días después de la resección transuretral, la misma se repetirá durante 8 semanas.

En caso de toxicidad local (cistitis química) se debería reducir la dosis a 30 mg.

Los pacientes pueden recibir una instilación semanal de 50 mg, durante 4 semanas, para seguir luego con aplicaciones mensuales de la misma dosis durante 11 meses.

Administración intraarterial

Los pacientes con carcinoma hepatocelular pueden recibir una perfusión en bolo en la arteria hepática principal en dosis de 60 a 90 mg/m² a intervalos de 3 semanas a 3 meses o en dosis de 40 a 60 mg/m² en ciclos de 4 semanas.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN

Uso intravenoso

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

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

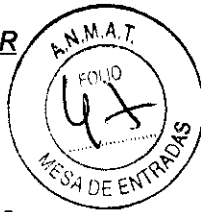
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

2672

**Uso intravesical**

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

Modo de Uso

La Epirrubicina no es activa cuando es administrada por vía oral y no debe aplicarse por vía I.M. o intratecal.

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

Estabilidad

La solución reconstituida es químicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente, y durante 48 horas en heladera (entre 2-8°C). Debe ser protegida de la luz.

Medidas de protección

Dada la naturaleza tóxica de este fármaco, se recomiendan las siguientes medidas protectoras: el personal debe estar bien entrenado en técnicas de reconstitución y de manipulación. Se debe excluir de trabajar con este fármaco al personal en estado de gestación. El personal que manipule Epirrubicina debe llevar ropa protectora: gafas protectoras, batas y guantes y mascarillas desechables. Se debe definir un área determinada para la reconstitución (preferentemente bajo una campana de flujo laminar). La superficie de trabajo debe estar protegida por papel absorbente, desechable y con forro de plástico. Todos los útiles utilizados en la reconstitución, administración o lavado, incluyendo los guantes, deben introducirse en bolsas de vertidos de alto riesgo para ser incineradas a alta temperatura. Los derrames de líquido deben tratarse con solución de hipoclorito sódico diluido (1% de cloro disponible), preferiblemente mediante empapado, y luego con agua.

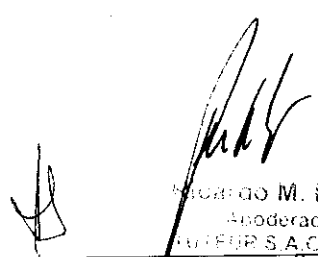
Se deben desechar todos los materiales utilizados tal y como se ha descrito anteriormente. El contacto accidental con la piel u ojos debe ser tratado inmediatamente con un lavado exhaustivo con agua y jabón, o con solución de bicarbonato sódico. Debe buscarse ayuda médica. El fármaco debe utilizarse antes de transcurridas 24 horas desde la primera penetración en el tapón de goma. Desechar la solución no utilizada.

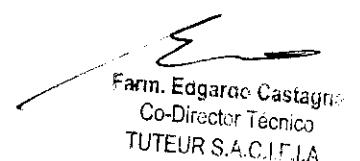
Incompatibilidades

La Epirrubicina no debe ser mezclada con otras drogas. Debe evitarse el contacto de la droga con soluciones alcalinas ya que esto puede causar la hidrólisis del fármaco.

La Epirrubicina no debe mezclarse con heparina o fluorouracilo debido a la incompatibilidad química que puede llevar a precipitación de la droga.

En terapias combinadas con otros antineoplásicos no es recomendable mezclarlos en la misma jeringa.


Ricardo M. Lopez
Aprobado
TUTEUR S.A.C.I.F.A.


Farm. Edgaro Castagnoli
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.A.

2672



CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la Epirubicina u otros componentes del producto. Asimismo, está contraindicado en pacientes con historial de insuficiencia cardíaca y en aquellos que la padecen.

Los pacientes no deberían ser tratados con Epirubicina intravenosa en los siguientes casos:

- Mielosupresión inducida por tratamiento quimioterápico o radioterápico precedente
- Severo daño hepático
- Insuficiencia miocárdica severa
- Infarto miocárdico reciente
- Arritmias severas
- Tratamiento previo con dosis acumulativas máximas de Epirubicina y/u otra antraciclina/antracenediona (véase **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Embarazo y lactancia
- Recuento de neutrófilos < 1500 células/mm³

Los pacientes no deberían ser tratados con Epirubicina intravesical en los siguientes casos:

- Infecciones del tracto urinario
- Inflamación vesical
- Hematuria

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

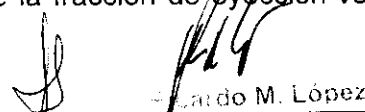
La terapéutica con Epirubicina debe ser realizada por médicos experimentados en el empleo de terapia citotóxica. Los pacientes deben haberse recuperado de las toxicidades agudas de otros tratamientos citotóxicos previos (estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) antes de comenzar el tratamiento con Epirubicina. Mientras que el tratamiento con altas dosis de Epirubicina (≥ 90 mg/m² cada 3 a 4 semanas) causa eventos adversos similares generalmente a los causados a dosis estándar (menor a 90 mg/m² cada 3 a 4 semanas), el grado de severidad de neutropenia y estomatitis/mucositis puede incrementarse. El tratamiento con altas dosis de Epirubicina requiere especial atención por las posibles complicaciones clínicas debido a la profunda mielosupresión.


Función cardíaca

La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas. Puede manifestarse como eventos tempranos (agudos) o tardíos (retardados).

Eventos tempranos (agudos): La cardiotoxicidad temprana de la Epirubicina consiste fundamentalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías del electrocardiograma (ECG) como cambios en el segmento ST y onda T inespecíficos. También han sido informados taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular y bradicardia, así como bloqueo atrioventricular y bloqueo de rama. Estos efectos no predicen usualmente el desarrollo subsecuente de cardiotoxicidad tardía, son de escasa relevancia clínica y generalmente no requieren suspender el tratamiento con epirubicina.

Eventos tardíos (retardados): La cardiotoxicidad retardada, usualmente se desarrolla en etapas tardías del tratamiento con epirubicina o dentro de los 2 ó 3 meses de haber finalizado el mismo, pero eventos posteriores (varios meses a años luego de completado el tratamiento) han sido también reportados. La cardiomiopatía tardía se manifiesta por reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o signos y síntomas de


Edgardo M. López


Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A. C.I.F.A.



insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) como: disnea, edema pulmonar, edema por declive, cardiomegalia, hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope cardíaco.

La falla cardíaca que amenaza la vida es la forma más severa de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad acumulativa dosis limitante de la droga. El riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva aumenta rápidamente con el incremento total de dosis acumulativas de epirrubicina por encima de 900 mg/m^2 ; esta dosis acumulativa sólo se excederá con extrema precaución.

La función cardíaca debe evaluarse antes de comenzar un tratamiento con epirrubicina y monitorearse durante el mismo, para minimizar el riesgo de un daño cardíaco severo intercurrente. El riesgo puede reducirse mediante monitoreos constantes de la fracción de eyección ventricular izquierda durante el curso del tratamiento, con una 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 radionúclidos (MUGA) o el ecocardiograma. Se recomienda una evaluación basal cardíaca con un ECG y una MUGA o un ecocardiograma, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad. Estas determinaciones (MUGA o ecocardiograma) de la fracción de eyección ventricular izquierda deben ser repetidas, particularmente si se alcanzan altas dosis acumulativas de antraciclinas. El método de evaluación seleccionado debe ser siempre el mismo, durante el seguimiento. Dado el riesgo de desarrollar cardiomiopatía, una dosis acumulativa de 900 mg/m^2 de epirrubicina sólo se excederá tomando extremas precauciones.

Los factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante en el área mediastino/pericardio, terapia previa con antraciclinas/antracenedionas, o uso concomitante de cualquier otra droga que altere la contractilidad del miocardio. El monitoreo de la función cardíaca debe ser particularmente estricto en pacientes que reciben altas dosis acumulativas y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, la toxicidad cardíaca con epirrubicina puede ocurrir a dosis acumulativas menores con o sin factores de riesgo presentes. Es probable que la toxicidad de la epirrubicina y de otras antraciclinas/antracenedionas sea aditiva.

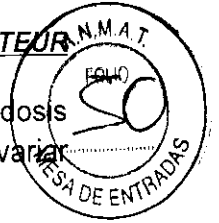
Toxicidad hematológica

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

Las consecuencias clínicas de la severa mielosupresión incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia secundaria

Leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, ha sido reportada en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo epirrubicina. La leucemia secundaria es más común cuando estas drogas se administran en asociación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN,



en sujetos intensamente pretratados con drogas citotóxicas o cuando se han escalado dosis de antraciclinas. Estas leucemias pueden presentar un período de latencia que puede variar entre 1 a 3 años.

Gastrointestinal

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

Función hepática

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

Función renal

La creatinina sérica debe ser evaluada antes y durante la terapia. El ajuste de las dosis es necesario en pacientes con niveles de creatinina sérica mayores a 5 mg/dl.

Efectos en el sitio de inyección

La fleboesclerosis puede resultar de una inyección en un vaso sanguíneo pequeño o de repetidas inyecciones en la misma vena. El cumplimiento de las normas recomendadas puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el sitio de inyección.

Extravasación

La extravasación de epirubicina durante la inyección I.V. puede producir dolor local, severas lesiones tisulares (vesiculación, celulitis grave) y necrosis. Si se producen signos o síntomas de extravasación durante la administración I.V. de epirubicina, debe interrumpirse la perfusión de la droga de inmediato.

Otras

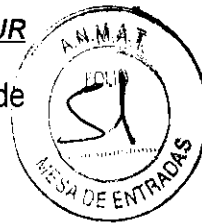
Al igual que con otros agentes citotóxicos, tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolia pulmonar (a veces fatal) han sido informados casualmente con el uso de epirubicina.

Síndrome de lisis tumoral

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

Vía intravesical

La administración de Epirubicina por esta vía puede producir síntomas de cistitis química (disuria, poliuria, nocturia, estranguria, hematuria, molestia vesical, necrosis de la pared



vesical) y constricción de vejiga. Es preciso prestar especial atención a los problemas de cateterismo (p.ej., obstrucción ureteral debida a tumores intravesicales masivos).

Vía intraarterial

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

Esta vía de administración puede extender la necrosis del tejido perfundido.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se debe utilizar junto con quimioterapia inmunodepresora. La asociación de Epirrubicina con fármacos potencialmente cardiotoxicos, aumenta el riesgo de aparición de toxicidad cardíaca, por este motivo no debe ser administrada en pacientes que ya hubiesen recibido la dosis acumulada superior a 450 mg/m² de antineoplásicos de la serie de antraciclinas (Doxorrubicina, Daunorubicina), ya que este tipo de pacientes posee un riesgo mayor de toxicidad cardíaca. Asimismo, la probabilidad es mayor en los pacientes que simultánea o previamente han sido sometidos a radioterapia de la zona mediastínica. El uso de Epirrubicina en quimioterapia combinada con otras drogas potencialmente cardio y citotóxicas (ej.: 5-fluorouracilo y/o ciclofosfamida) así como también, el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (ej.: drogas bloqueantes de los canales de calcio) requiere un monitoreo cercano de la función cardíaca durante el tratamiento.

La Epirrubicina es extensamente metabolizada por el hígado. Los cambios en la función hepática inducidos por las terapias concomitantes pueden afectar el metabolismo, la farmacocinética, eficacia terapéutica y/o la toxicidad de la Epirrubicina (véase **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

La cimetidina incrementa el AUC de Epirrubicina en un 50%, por lo que debe suspenderse su empleo durante el tratamiento con Epirrubicina.

Cuando se administra antes de la Epirrubicina, el paclitaxel puede causar aumento de las concentraciones plasmáticas de Epirrubicina no modificada y sus metabolitos, no siendo estos últimos, sin embargo, ni tóxicos ni activos. La administración conjunta de paclitaxel o docetaxel no afectó la farmacocinética de la Epirrubicina cuando ésta se administró antes del taxano.

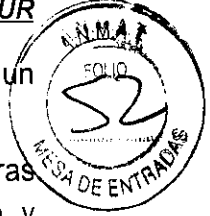
Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

La Epirrubicina es mutagénica, clastogénica, y carcinogénica en animales. La Epirrubicina puede inducir daños cromosómicos en espermatozoides humanos. Los hombres sometidos a tratamiento con Epirrubicina deben emplear métodos efectivos de contracepción.

La Epirrubicina puede causar amenorrea o menopausia precoz en mujeres premenopáusicas.

Embarazo y lactancia

Al igual que la mayoría de los agentes antineoplásicos, la Epirrubicina ha mostrado propiedades mutagénicas y teratogénicas en la experimentación animal. Este fármaco no debe administrarse durante el embarazo ni durante la lactancia. Se recomienda tomar



medidas contraceptivas durante el tratamiento y durante los tres meses consecutivos a un ciclo de tratamiento.

Si se usa Epirrubicina durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe el medicamento, deberá ser advertida sobre el potencial riesgo para el feto y recomendarle evitar quedar embarazada durante el tratamiento. Epirrubicina sólo se usará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

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

Empleo en ancianos

Una dosificación menor suele ser necesaria en este grupo de pacientes, ante la posible reserva medular inadecuada.

Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia en niños no ha sido determinada. Por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática o renal

Las dosis deberán ser menores en pacientes que presenten trastornos hepáticos. Se recomienda un monitoreo estricto de estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han descrito.

REACCIONES ADVERSAS

Además de la mielosupresión y cardiotoxicidad (véase **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**), se han descrito las siguientes reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: Infección

Neoplasias benignas y malignas: Leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Anorexia, deshidratación.

Trastornos oculares: Conjuntivitis/queratitis.

Trastornos cardiacos: Insuficiencia cardíaca congestiva.

Trastornos vasculares: Tuforadas, flebitis, tromboflebitis, shock.

Trastornos gastrointestinales: Náuseas/vómitos, mucositis/estomatitis, diarrea, dolor o sensación de quemadura, erosiones, ulceraciones, hemorragia, hiperpigmentación de la mucosa oral.

Trastornos de piel y tejido celular subcutáneo: Alopecia, toxicidad local, erupción/prurito, alteraciones de la piel, eritema, enrojecimiento, hiperpigmentación de piel y uñas, fotosensibilidad, hipersensibilidad de la piel irradiada (reacción de recuerdo de la radiación: radiation-recall reaction), urticaria.

Trastornos del sistema reproductor: Amenorrea.

Trastornos generales y afecciones del lugar de administración: Malestar general/astenia, fiebre, escalofríos.

Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxia.

Trastornos renales y urinarios: Coloración roja de la orina durante 1 a 2 días después de la administración.



SOBREDOSIFICACIÓN

Con dosis unitarias excesivas es de esperar que se provoque degeneración aguda del miocardio en 24 horas, seguida de depresión grave de la médula ósea al cabo de 10-14 días. El tratamiento durante este período deberá ser de mantenimiento, aplicando medidas tales como transfusiones de sangre y vigilancia constante. Con las antraciclinas se han observado insuficiencias cardíacas retardadas, incluso seis meses después de la sobredosificación. Los pacientes deben vigilarse cuidadosamente y en el caso de que aparezcan signos de insuficiencia cardíaca se aplicarán las medidas convencionales.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 10 mg, 50 mg ó 150 mg.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47315.

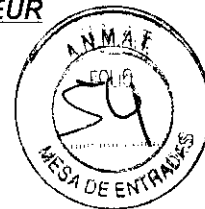
LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.


Ricardo M. Lopez
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



PROYECTO DE RÓTULO

2672

CRISABON

EPIRRUBICINA 10 mg

Polvo Liofilizado para Inyección

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

CONTENIDO: 1 frasco-ampolla

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla contiene:

Clorhidrato de Epirubicina	10 mg
Lactosa	50 mg
Metilparabeno	2 mg

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CM

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47315.

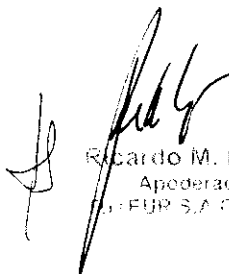
Lote N°

Fecha de vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.


Ricardo M. Lopez
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagnoli
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.