



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-60332595-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2020-60332595-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO KEMEX S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EPIRUBICINA KEMEX / EPIRUBICINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, PARA USO ENDOVENOSO, EPIRUBICINA CLORHIDRATO 10 mg – 50 mg; aprobado por Certificado N° 56.889.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO KEMEX S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada EPIRUBICINA KEMEX / EPIRUBICINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, PARA USO ENDOVENOSO, EPIRUBICINA CLORHIDRATO 10 mg – 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-38026768-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-38024890-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.889 cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2020-60332595-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.05.27 19:28:32 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.05.27 19:28:35 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**EPIRUBICINA KEMEX  
EPIRUBICINA CLORHIDRATO 10 mg – 50 mg  
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE  
Para uso endovenoso**

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

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

**Contenido del prospecto**

1. ¿Qué es Epirubicina Kemex y para que se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber ante de utilizar Epirubicina Kemex?
3. ¿Cómo usar Epirubicina Kemex?
4. ¿Cuáles son los efectos secundarios que podría provocar la Epirubicina?
5. Conservación de Epirubicina Kemex
6. Contenido del envase e información adicional

**1. ¿Que es Epirubicina Kemex y para que se utiliza?**

Epirubicina Kemex es un medicamento de tipo antibiótico anticanceroso que pertenece al grupo de las antraciclinas y se utiliza para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, administrado por vía intravenosa (en una vena) o por vía intravesical (inyección directa en la vejiga urinaria). La epirubicina tiene un efecto tóxico sobre las células cancerígenas inhibiendo el ciclo celular e impidiendo la proliferación.

**¿Para qué enfermedades se prescribe este medicamento?**

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

- Cáncer de mama.
- Sarcoma de tejidos blandos: tumores malignos que pueden afectar a los cartílagos, músculos, grasa, vasos sanguíneos, u otros.
- Cáncer de estómago.
- Cáncer de pulmón de células pequeñas (un tipo especial de cáncer de pulmón).
- Cáncer de ovario avanzado.

Laboratorio Kemex S.A.  
Natalia Alonso  
M.N. 4074  
Directora Técnica

Página 1 | 6

- Tumores tempranos (superficiales) de la vejiga y como prevención de posibles recaídas después de la cirugía.

## 2. ¿Qué necesita saber ante de utilizar Epirubicina Kemex?

### No utilice Epirubicina Kemex:

Si es alérgico a la epirubicina, la daunorubicina, la doxorubicina, la idarubicina, a algún otro medicamento o a alguno de los ingredientes de la epirubicina inyectable.

Si la administración es por vía venosa y;

- tiene menos células sanguíneas de lo normal, disminuye la actividad de la médula ósea, alterando la capacidad de combatir infecciones o enfermedades.
- tiene o ha tenido problemas graves de hígado.
- tiene problemas cardíacos graves (insuficiencia cardíaca grave, infarto de miocardio reciente, arritmias graves, angina de pecho inestable y miocardiopatía).
- Si ha estado en tratamiento previamente con dosis altas de epirubicina u otros agentes anticancerosos del mismo grupo (antraciclinas). Estos medicamentos tienen efectos adversos similares.
- Si tiene una infección aguda generalizada grave.

Si la administración es por vía intravesical y;

- tiene infecciones en el aparato urinario, inflamación de la vejiga o sangre en la orina.
- tiene un tumor que ha penetrado en la pared de la vejiga.
- tiene problemas con el cateterismo (tubo en la vejiga)

### Advertencias y precauciones:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Epirubicina Kemex:

- Si tiene o ha tenido problemas cardíacos o si recibe o ha recibido o está recibiendo radioterapia en zonas próximas al corazón.
- Si ha recibido tratamiento con otras antraciclinas.
- Si está en tratamiento con otros medicamentos para tratar el cáncer.
- Si está en tratamiento con otros medicamentos capaces de suprimir la contracción del corazón.
- Si su sistema inmunitario está alterado, es decir, ha perdido la capacidad de combatir infecciones o enfermedades.
- Si tiene o ha tenido problemas de hígado.
- Si tiene o ha tenido problemas de riñón.
- Si tiene o ha tenido gota, ya que epirubicina puede producir elevación del ácido úrico.
- Si tiene que ser vacunado mientras está en tratamiento con este medicamento, ya que no se deben administrar vacunas de virus vivos o atenuados y además la respuesta a las vacunas muertas o inactivadas puede verse disminuida.
- Si nota una sensación de molestia en el lugar de la inyección o sus proximidades durante la perfusión (posible pérdida de líquido hacia el tejido circundante).
- Si padece estomatitis o mucositis (labios doloridos o úlceras en la boca).
- Si está embarazada o cree que pudiera estarlo
- Si está amamantando a su hijo

Laboratorio Kemex S.A.  
Natalia Alonso  
M.N. 14071  
Directora Técnica

Página 2 | 6

- Si es usted varón o mujer, debe utilizar métodos contraceptivos eficaces durante el tratamiento con epirubicina, dado el potencial tóxico del medicamento

La epirubicina se debe administrar solo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos usados en la quimioterapia.

### ¿Qué dieta especial debo seguir mientras recibo Epirubicina?

Consulte con su médico

### Uso de Epirubicina Kemex con otros medicamentos

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

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

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

### Embarazo, lactancia y fertilidad

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

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

Las mujeres en edad fértil y pacientes varones deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con Epirubicina Kemex.

No debe amamantar a su hijo durante el tratamiento con Epirubicina Kemex.

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

### 3. ¿Cómo usar Epirubicina Kemex?

La presentación de la epirubicina es en una solución (líquido) que un médico o enfermero deben inyectar por vía intravenosa (en una vena) en forma conjunta con otros medicamentos usados en la quimioterapia, en un centro médico.

### 4. ¿Cuáles son los efectos secundarios que podría provocar la Epirubicina?

Los efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) incluyen:

- Infecciones,
- Inflamación de la conjuntiva del ojo (conjuntivitis).

Laboratorio Kemex S.A.  
Natalia Aloppe  
M.N. 14071  
Directora Técnica

Página 3 | 6

-Disminución del número de glóbulos rojos (anemia) que puede hacer que se sienta cansado o con sueño (letargo), disminución en el número de distintos tipos de glóbulos blancos (leucopenia, neutropenia, granulocitopenia), neutropenia febril, disminución del número de plaquetas (trombocitopenia), lo que puede hacer que tenga moratones o que sangre más fácilmente cuando se haga daño.

- Inflamación de la córnea (queratitis).

-Sofocos,

-Inflamación de una vena (flebitis).

-Náuseas, vómitos, inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis), inflamación de las mucosas del tracto gastrointestinal, diarrea.

-Caída del cabello (alopecia), toxicidad en la piel próxima a la zona de administración del medicamento.

-Ausencia de la menstruación (amenorrea).

- Malestar, fiebre.

-Cambios en los niveles de las enzimas del hígado (transaminasas) que indican posibles problemas en el hígado.

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

-Cistitis tras la administración del medicamento directamente en la vejiga, en algunos casos puede aparecer sangre en la orina.

**Los efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) incluyen:**

-Pérdida de apetito, deshidratación.

-Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia ventricular), trastornos en la conducción de los impulsos del corazón (bloqueo atrioventricular y bloqueo de rama bilateral), disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia), alteraciones cardíacas (insuficiencia cardíaca congestiva) que puede provocar dificultad para respirar (disnea).

-Hemorragia, aparición de color rojizo en la piel y en las mucosas (rubefacción).

-Inflamación del esófago (esofagitis), dolor gastrointestinal, erosión gastrointestinal, úlcera gastrointestinal.

-Erupción en la piel, picor, coloración anormal de las uñas y de la piel, lesiones en la piel.

-Necesidad de orinar con frecuencia (Polaquiuria).

-Enrojecimiento de la piel (eritema) en el lugar de la administración del medicamento, escalofríos.

Dolor o ardor en el lugar de la inyección.

-Alteración en las pruebas para determinar el funcionamiento del corazón (fracción de eyección disminuida).

**Los efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) incluyen:**

-Infección generalizada (sepsis), neumonía.

-Tumor maligno del tejido formador de la sangre (distintos tipos de leucemias: leucemia mieloide aguda y leucemia linfocítica aguda).

-Inflamación de una vena por la presencia de un coágulo de sangre (tromboflebitis), obstrucción de un vaso sanguíneo (embolia).

- Obstrucción de una arteria de los pulmones (embolia pulmonar).
- Hemorragia en el tracto gastrointestinal.
- Ronchas rojizas y picor en la piel (urticaria), enrojecimiento de la piel (eritema).
- Sensación de cansancio (astenia).

**Los efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) incluyen:**

- Reacción alérgica grave (Reacción anafiláctica), reacciones locales tales como sensación de quemazón en la vejiga y puede aumentar el número de veces que orina tras administración intravesical.
- Aumento del ácido úrico en sangre (hiperuricemia).
- Toxicidad cardíaca que puede provocar anomalías en el electrocardiograma.
- Disminución del número de espermatozoides en el semen (azoospermia).
- Mareos.

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

- Shock causado por una infección generalizada (shock séptico), dolor en el lugar de inyección, inflamación grave de los tejidos blandos debajo de la piel (celulitis).
- Shock, endurecimiento de la vena en la que se ha realizado la inyección (flebosclerosis).
- Falta de oxígeno en los tejidos como consecuencia de la disminución de la función de la médula ósea. (hipoxia).
- Molestia abdominal, aparición de pigmentación (manchas pardas) en la mucosa oral.
- Sensibilidad a la luz (fotosensibilidad).
- Muerte del tejido afectado (necrosis de tejido blando) tras una inyección accidental fuera de la vena, dolor.
- Hipersensibilidad de la piel irradiada (reacción de recuerdo a la radiación).

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

**¿Qué debo hacer en caso de una sobredosis?**

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

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o llame al centro de toxicología más cercana.

**5. Conservación de Epirubicina Kemex**

No requiere condiciones especiales de conservación.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

Laboratorio Kemex S.A.  
Najans Alonso  
M.N. 14071  
Directora Técnica

Página 5 | 6

**6. Contenido del envase e información adicional**

- El principio activo es epirubicina clorhidrato.
- Los demás componentes (excipientes) son: lactosa y manitol
- Aspecto del producto y contenido del envase: Frasco ampolla con tapón de goma conteniendo polvo liofilizado.

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247  
Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063  
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655  
Hospital Dr A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la  
Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a  
ANMAT responde 0800-333-1234”

**INFORMACIÓN ADICIONAL**

**PRESENTACIONES**

EPIRUBICINA KEMEX – 10 Y 50 mg – Polvo Liofilizado Inyectable.  
Envase conteniendo un **frasco ampolla**

**CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C  
PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).  
Certificado N° 56889  
Directora Técnica: Natalia C. Alonso – Farmacéutica.  
Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446 - (C1417DXH) –Ciudad Autónoma de Buenos Aires.  
Argentina.  
Tel: 011-4138-1000  
[www.kemexlab.com](http://www.kemexlab.com)

Laboratorio Kemex S.A.  
Natalia Alonso  
M.N. 14071  
Directora Técnica

**Página 6 | 6**





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-60332595- KEMEX - inf. pacientes - Certificado N56.889

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.04.30 17:35:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.04.30 17:35:21 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**EPIRUBICINA KEMEX**

**EPIRUBICINA CLORHIDRATO 10 mg – 50 mg**

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE  
Para uso endovenoso

**Venta bajo receta archivada**

**Industria Argentina**

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

**Epirubicina Kemex 10 mg Polvo Liofilizado para inyectable**  
**Cada Frasco ampolla contiene:**

Epirubicina Clorhidrato	10 mg
Manitol	50 mg
Lactosa	50 mg

**Epirubicina Kemex 50 mg Polvo Liofilizado para inyectable**  
**Cada Frasco ampolla contiene:**

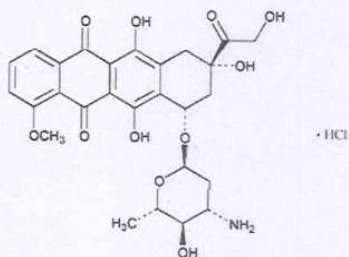
Epirubicina Clorhidrato	50 mg
Manitol	250 mg
Lactosa	250 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antineoplásico.

**Clasificación ATC: L01DB03**

**Formula estructural y molecular:**



Laboratorio Kemex S.A.  
Natalia Alonso  
M.N. 14071  
Directora Técnica

**Fórmula Empírica:  $C_{27}H_{29}NO_{11}.HCl$**

### **INDICACIONES**

- Tratamiento del cáncer de mama, cáncer de pulmón a pequeñas células (tanto en enfermedades limitadas como diseminadas), carcinoma transicional de vejiga, cáncer de estómago, ovario, sarcomas de partes blandas, osteosarcomas, carcinoma de esófago, páncreas, carcinoma hepatocelular primario, tumores de cabeza y cuello, linfoma No Hodgkin, Enfermedad de Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiple. También está indicado en el tratamiento de tumores vesicales superficiales (carcinoma de células transicionales, carcinoma *in situ*) profilaxis de la recurrencia de tumores vesicales superficiales tras resección transuretral completa.

### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA / PROPIEDADES**

#### **Acción farmacológica**

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

La epirubicina forma un complejo con el ADN por intercalación de sus anillos planares entre las bases del nucleótido, con la consecuente inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos (ADN-ARN), y por ende de las proteínas celulares. Estos mecanismos de intercalación de clivaje del ADN por la Topoisomerasa II, dan como resultado una actividad citocida.

Esta droga inhibe también la actividad helicoidal del ADN, impidiendo la separación enzimática de la estructura filamentosa doble del ADN e interfiriendo con su replicación y transcripción.

Esta droga ha demostrado poseer además actividad sobre reacciones de oxidación y reducción generando radicales libres citotóxicos. Se piensa que la actividad antiproliferativa y citotóxica de la epirubicina es el resultado de estos y/o de otros posibles mecanismos de acción.

La epirubicina ha demostrado actividad citotóxica *in vitro* para una variedad de células murinas y líneas celulares humanas, y en cultivos celulares primarios de tumores humanos.

También ha demostrado actividad antitumoral *in vivo* sobre una variedad de tumores murinos y en injertos de tumores humanos sobre ratones timectomizados, incluyendo tumores mamarios.

Laboratorio Kemex S.A.  
Natalia Alonso  
M.N. 14071  
Directora Técnica

### **Farmacocinética**

Los parámetros farmacocinéticos lineares sobre un rango de dosis de 60 a 150 mg/m<sup>2</sup> y su clearance plasmáticos no es afectado por la duración de la infusión o el esquema de administración.

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

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

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

Se han identificados cuatro rutas metabólicas:

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

El epirubicinol tiene actividad citotóxica in vitro de alrededor de 1/10 con respecto a la epirubicina. Debido a que los niveles plasmáticos de dorubicinol son más bajos que los de droga inalterada, es improbable que ellos alcancen concentraciones in vivo suficientes para producir citotoxicidad. No se ha observado actividad o toxicidad significativas de los otros metabolitos.

**Excreción:** La epirubicina y sus metabolitos principales son eliminados a través de la excreción biliar y un porcentaje menor de la droga se excreta por vía urinaria. El análisis del balance con respecto al 60% de la dosis radioactiva de la droga administrada a un paciente demostró que el 34% se excretó por las heces y un 27% por vía urinaria. Estos datos son consistentes con el análisis de 3 pacientes con obstrucción extrahéptica y drenaje percutáneo en los cuales aproximadamente el 35% y el 20% de la dosis administrada fue encontrada como epirubicina o sus metabolitos principales en bilis y en orina respectivamente, luego de 4 días de haberse administrado la misma. Este medicamento no cruza barrera hematoencefálica.

Cuando Epirubicina se administra intravesicalmente, la absorción sistémica es mínima.

**Farmacocinética en Poblaciones Especiales:**

**Edad:** Se demostró que la edad afecta el clearance plasmático en pacientes de sexo femenino.

**Sexo:** En pacientes menores a los 50 años de edad, los valores medios del clearance en mujeres y hombres adultos fueron similares. El clearance de epirubicina esta disminuido en mujeres mayores de 70 años de edad.

**Pediatría:** No ha sido evaluada la farmacocinética de la Epirubicina en pacientes pediátricos

**Alteraciones en la Función Hepática:** La epirubicina es eliminada por metabolismo hepático y excreción biliar, el clearance de la droga está disminuido en la disfunción hepática. Pacientes con alteraciones más severas en su función hepática no han sido evaluados.

**Alteraciones en la función renal:** No se han observado alteraciones significativas en la farmacocinética de la epirubicina o en su metabolito principal el epirubicinol, en pacientes con creatinina sérica menor a 5 mg/dl. Sin embargo, se reportó una disminución del clearance plasmático de la Epirubicina en pacientes con valores de creatinina sérica mayores a 5 mg/dl. Pacientes en tratamientos con diálisis no han sido estudiados.

**POSOLOGÍA / DOSIFICACION**

**Dosificación:**

Según criterio médico. La dosis aconsejada cuando se emplea como único fármaco es de 60-90 mg/m<sup>2</sup>.

Cuando se utiliza en combinación con otros agentes en el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama con ganglios axilares positivos, la dosis inicial recomendada para epirubicina es de 100 a 120 mg/m<sup>2</sup>. La dosis total de inicio por ciclo puede ser administrada como dosis única o dividida en 2-3 días consecutivos. Si la recuperación de la toxicidad inducida por el medicamento es normal (especialmente mielosupresión y estomatitis), cada ciclo de tratamiento puede repetirse cada 3 ó 4 semanas. Cuando se administra epirubicina en combinación con otros agentes citotóxicos que puedan producir una toxicidad solapada, deberá reducirse la dosis en cada ciclo. A dosis altas, epirubicina puede ser usado para el tratamiento del cáncer de mama y de pulmón. Como agente único, la dosis inicial recomendada de epirubicina en adultos (hasta 135 mg/m<sup>2</sup>) deberá ser administrada el día 1 o en dosis divididas durante los días 1, 2 y 3 cada 3 ó 4 semanas. En terapia de combinación, la dosis inicial recomendada (hasta

Laboratorio Kemex S.A.  
Natalia Alonso  
M.N. 14071  
Directora Técnica

120 mg/m<sup>2</sup>) deberá ser administrada el día 1 cada 3 ó 4 semanas.  
También puede ser usado como agente único en el tratamiento para cáncer de pulmón microcítico (no tratado previamente) con dosis de 120 mg/m<sup>2</sup> el día 1, cada 3 semanas.

No es aconsejable mezclar los distintos fármacos en la misma jeringa.  
Por razones de incompatibilidad química no debe mezclarse Epirubicina con heparina.

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

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

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

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

También se pueden administrar 4 instilaciones semanales de 50 mg, seguidas de 11 instilaciones mensuales de la misma dosis.

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

#### **Modificaciones de las dosis:**

Luego de administrarse el ciclo quimioterápico las dosis posteriores estarán determinadas por la toxicidad hematológica y otras toxicidades no hematológicas.

□

Insuficiencia 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: 1/2 de la dosis de inicio recomendada. □

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

Insuficiencia Renal: debido a la baja excreción por vía renal, la insuficiencia renal moderada no parece requerir una reducción de dosis.

Aunque se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda reducir las dosis de inicio en aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina sérica > 5 mg/100 ml).

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

### **MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La epirubicina deberá ser administrada a través de una vía por la que fluya una solución de cloruro de sodio 0.9 %, o en una solución de Dextrosa 5%. Los tiempos de duración de la administración son variables variando los mismos entre 3 y 20 minutos dependiendo en forma directa de la dosis y el volumen de la solución de infusión.

Esta técnica intenta reducir al mínimo los riesgos de trombosis o de extravasación perivenosa, la cual puede producir una celulitis grave, una vesicación o necrosis tisular. No se recomienda la administración de la droga mediante un push directo ya que el mismo puede aumentar el riesgo de extravasación de la droga, la cual puede ocurrir aún en presencia de un adecuado retorno de extravasación de la droga, la cual puede ocurrir aún en presencia de un adecuado retorno de sangre venosa mediante la aspiración de la aguja de punción venosa.

Un proceso de esclerosis venosa puede ocurrir cuando esta medicación es administrada en vasos de pequeño calibre o para inyecciones repetidas dentro de la misma vena.

La solución no usada deberá ser descartada.

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

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

#### **Reconstitución:**

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

Las soluciones reconstituidas, son estables por 24 horas si se conservan a temperatura ambiente menor a 25°C y protegidas de la luz. No congelar.

#### **Precauciones en la preparación y administración de la droga:**

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

Laboratorio Kemex S.A.  
Natalia Anjos  
M.N. 14071  
Directora Técnica

manejo y administración de drogas antineoplásicas deben ser considerados cuando se administre epirubicina.

**Medidas de Protección:**

Medidas de manipulación y protección que deberán implementar cuando se administre Epirubicina:

- El personal deberá estar entrenado en técnicas apropiadas para el manejo y reconstitución de drogas antineoplásicas.
- Las mujeres embarazadas deberán ser excluida del staff que trabaja con dicha droga.
- El personal que administra la droga deberá usar ropas protectoras, camisolines descartables, guantes, barbijos y anteojos protectores, todos estos elementos deberán descartarse luego de su uso.
- Deberá contarse con un área especialmente preparada para la preparación de la jeringa de administración (flujo laminar preferentemente), la superficie de trabajo deberá estar cubierta por un protector plástico descartable y papel adsorbente.
- Todos los materiales empleados en la reconstitución, manipulación, administración y limpieza deberán ser colocados en bolsas para residuos de alto riesgo, debiendo ser incinerados a altas temperaturas.
- Todos los derrames o escapes de líquidos implicados en el proceso de preparación de la droga deberán ser tratados con hipoclorito de sodio diluido al 1%, debiendo ser perfectamente remojados con esta dilución y luego lavados con agua.
- El contacto accidental de la piel y los ojos con dicha medicación deberá ser tratado en forma inmediata mediante un abundante lavado de la zona afectada con agua o agua y jabón o mediante solución de bicarbonato de sodio.
- No deberá usarse cepillo para raspar o limpiar la piel afectada por dicha contaminación. En algunos casos puede ser necesario un control o atención médica.
- El operador siempre deberá lavarse las manos luego de haberse quitado los guantes cuando haya administrado dicha medicación.

**Incompatibilidades:**

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

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

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

**CONTRAINDICACIONES**

Laboratorio Kemex S.A.  
Natalia Cienso  
M.N. 14071  
Directora Técnica



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

- Insuficiencia cardíaca grave.
- Infarto de miocardio reciente.
- Arritmias cardíacas graves.
- Tratamientos previos con antraciclinas habiendo alcanzado mediante los mismos, la dosis acumulativa máxima.
- Hipersensibilidad a los antraciclínicos o antracenedionas.
- Insuficiencia Hepática grave.
- Mielosupresión persistente.
- Pacientes con infecciones sistémicas agudas.
- Angina de pecho inestable.
- Miocardiopatía.

### ADVERTENCIAS

La administración de Epirubicina deberá realizarse solamente bajo la supervisión de médicos calificados y experimentados en el uso de agentes citotóxicos. Antes de comenzar la terapia con esta droga los pacientes que deban recibirla tendrán que haberse recuperado de las toxicidades agudas (estomatitis, neutropenia, trombocitopenia, e infecciones generalizadas) producidas por tratamientos previos de quimioterapia.

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

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

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

#### Toxicidad hematológica:

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

En la mayoría de los casos las cifras de recuento de glóbulos blancos alcanzan su nadir a los 14 días de haberse administrado dicha medicación. La leucopenia/neutropenia son usualmente transitorias, los recuerdos de

Laboratorio Kemex S.A.  
Natalia Alonso  
M.N. 14071  
Directora Técnica

glóbulos blancos retornan a sus valores normales de 21 días de haberse administrado la droga.

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

Las consecuencias clínicas de una mielosupresión grave puede incluir fiebre, infecciones, septicemias, shock séptico, hemorragias, hipoxia tisular, anemia sintomática, o muerte. Si ocurren complicaciones por mielosupresión deberán implementarse medidas terapéuticas de soporte adecuadas a dicha situación las mismas pueden incluir: la administración de antibióticos por vía EV, factores estimulantes de colonias, transfusiones, etc.

La mielosupresión requiere un cuidadoso monitoreo del paciente. Antes y durante cada ciclo de quimioterapia con epirubicina, se deberá realizar recuentos de leucocitos, glóbulos rojos y plaquetas.

#### **Toxicidad Cardíaca:**

La cardiotoxicidad es un riesgo conocido de los tratamientos con antraciclinas. Esta medicación puede inducir una toxicidad cardíaca temprana (aguda) o tardía (retardada). La toxicidad cardíaca aguda consiste principalmente en una taquicardia sinusal, y/o anormalidades en el ECG tales como cambios no específicos en el segmento ST o en la onda T, taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras y taquicardias ventricular, bradicardia, bloqueo de nódulo atrio-ventricular y bloqueo de rama también han sido reportados.

Estos efectos usualmente no son predictivos del desarrollo subsecuente de una cardiotoxicidad retardada, raramente tienen importancia clínica y generalmente no deben ser considerados para indicar la suspensión del tratamiento con epirubicina.

La toxicidad cardíaca tardía se caracteriza por una cardiomiopatía la cual se manifiesta por una alteración en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y/o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva tales como disnea, edema pulmonar, edema postural, cardiomegalia y hepatomegalia, ascitis, oliguria, derrame pleural, ritmo de galope.

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

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

Laboratorio Kemex S.A.  
Natalia López  
IMN. 14071  
Directora Técnica

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

Aunque la biopsia endomiocárdica es el método más sensible de diagnóstico para detectar la cardiopatía inducida por antraciclínicas, este examen invasivo no se realiza en los exámenes de rutina.

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

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

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

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

**Leucemia secundaria:**

La aparición de una leucemia mieloide aguda secundaria con o sin fase pre leucémica ha sido reportada en pacientes tratados con antraciclínicas. La leucemia secundaria puede aparecer cuando algunas drogas son administradas en combinación con pretratados con drogas citotóxicas, o cuando las dosis de antraciclínicas han sido intensamente pretratados con drogas citotóxicas, o cuando las dosis de antraciclínicas han sido aumentadas.

**Toxicidad gastrointestinal:**

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

**Toxicidad hepática:**

Laboratorio kemex S.A.  
Natalia Alonso  
M.N. 14071  
Directora Técnica

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

**Toxicidad renal:**

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

**Administración intravesical:**

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

**PRECAUCIONES**

**Reacciones en el sitio de inyección:**

La Epirubicina debe ser administrada por una infusión E.V. Una esclerosis venosa puede ser observada cuando esta droga se administra dentro de vasos venosos de pequeños calibre o por inyecciones repetidas dentro del mismo vaso.

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

El dolor local puede mejorarse enfriando la zona y manteniéndola fría, usando ácido hialurónico y dimetil sulfóxido (DMSO). Se habrá de hacer un seguimiento cuidadoso a los pacientes en el periodo posterior, ya que la necrosis puede aparecer algunas semanas después. Si se produjera extravasación, se habrá de consultar a un cirujano plástico con el fin de valorar el adecuado tratamiento de la zona.

Episodios de calor facial, como así también un eritema venoso en el trayecto del vaso pueden ser indicativos de una administración venosa

Laboratorio Kemex S.A  
Natalia Alonso  
M.N. 14071  
Directora Técnica

excesivamente rápida. Esto puede preceder a episodios locales de flebitis o de tromboflebitis.

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

Epirubicina puede inducir hiperuricemia como resultado del elevado catabolismo de las bases púricas que acompaña a la rápida lisis de las células neoplásicas producida por el medicamento (síndrome de lisis tumoral). Deberán evaluarse los niveles en sangre de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina, tras el tratamiento inicial. Hidratar, alcalinizar la orina y llevar a cabo una profilaxis con allopurinol para prevenir la hiperuricemia puede reducir al mínimo las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

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

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

#### **INTERACCIONES DEBIDAS AL EMPLEO DE OTRAS SUSTANCIAS / MEDICAMENTOS.**

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

Cuando se administra docetaxel inmediatamente después de epirubicina, pueden incrementarse las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de epirubicina.

*Cimetidina:* la coadministración de de cimetidina incrementa los valores medios del área bajo la curva (AUC) de epirubicina en un 50% y disminuye el clearance plasmático de la droga en un 30%, por lo que deberá interrumpirse su administración durante el tratamiento con epirubicina.

*Drogas metabolizadas por la citocromo P-450:* No se han realizado observaciones "in vitro" e "in vivo" para evaluar el potencial de inhibición o

de la inducción por la epirubicina de las isoenzimas oxidativas de la Citocromo P-450.

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

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

*Interferón- $\alpha$ 2b:* puede producir una reducción en la semivida de eliminación terminal y en el aclaramiento total de epirubicina.

*Dexrazozano:* puede ocurrir un aumento de la mielosupresión, en pacientes tratados con antraciclinas y dexrazozano en combinación.

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

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

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

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

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

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

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

#### **PRUEBAS DE LABORATORIO.**

Recuentos sanguíneos incluyendo recuentos absolutos de neutrófilos y test de función hepática deberán ser realizados antes y durante cada ciclo de quimioterapia con epirubicina. Además deberán efectuarse controles sucesivos de la FEVI durante la quimioterapia con epirubicina.

Laboratorio Kemex S.A.  
Natalia Alonso  
M.N. 14071  
Directora Técnica

### **CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD.**

La epirubicina es mutagénica, clastogénica y carcinogénica. Han sido reportados casos de mujeres tratadas con Epirubicina en regímenes de quimioterapias adyuvante con apariciones de leucemias mielocíticas agudas. Aunque no hay datos disponibles, la epirubicina puede inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos debido a su potencial genotóxico. Los pacientes masculinos que estén recibiendo tratamiento con epirubicina deberán de adoptar métodos anticonceptivos. La epirubicina puede causar amenorrea irreversible (menopausia prematura) en mujeres pre menopáusicas.

### **EMBARAZO.**

La Epirubicina puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. Si la epirubicina es usada durante el embarazo, o si la paciente comienza su embarazo mientras está recibiendo esta medicación, la misma deberá ser advertida sobre el potencial riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil deberán evitar comenzar un embarazo.

### **EXCRECIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y/ O SUS METABOLITOS EN LA LECHE MATERNA.**

Debido a que algunas drogas incluyendo otras antraciclinas son excretadas por la leche materna y debido al potencial de las mismas para producir reacciones adversas serias para los lactantes, se recomienda a las madres discontinuar la lactancia mientras se hallen recibiendo esta medicación.

### **EMPLEO EN PEDIATRÍA.**

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

### **EMPLEO EN GERIATRÍA.**

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

### **REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES**

Se han hecho numerosos ensayos clínicos con epirubicina, administrada tanto a dosis convencionales como a altas dosis, en diferentes indicaciones. Las reacciones adversas graves recogidas durante los ensayos clínicos están recogidas en la siguiente tabla. También se incluye la información recogida durante la vigilancia post-comercialización.

Laboratorio Kemex S.A.  
Najalla Alonso  
M.N. 14071  
Directora Técnica

Clasificación de órganos y sistemas	Reaccion adversa relacionada al medicamento
Infecciones e infestaciones	Infección
	Conjuntivitis
	Sepsis <sup>1</sup>
	Neumonía <sup>1</sup>
	Shock séptico
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Celulitis
	Leucemia mieloide aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucemia linfocítica aguda
	Anemia
	Leucopenia
	Neutropenia
	Trombocitopenia
	Granulocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Neutropenia febril
	Reacción anafiláctica <sup>1, 2</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipersensibilidad <sup>3</sup>
	Apetito disminuido
	Deshidratación <sup>1</sup>
Trastornos oculares	Hiperuricemia <sup>1</sup>
	Queratitis
Trastornos cardíacos	Taquicardia ventricular
	Bloqueo atrioventricular
	Bloqueo de rama bilateral
	Bradicardia
	Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>6</sup>
	Cardiotoxicidad <sup>4</sup>
Trastornos vasculares	Sofocos
	Flebitis <sup>1</sup>
	Hemorragia <sup>1</sup>
	rubefacción
	Embolismo
	Tromboflebitis <sup>1</sup>
	embolia arterial <sup>1</sup>
	Shock <sup>1</sup>
	Flebosclerosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar
	Hipoxia <sup>6</sup>
Trastornos gastrointestinales	Náuseas
	Vómitos
	Estomatitis
	Inflamación de la mucosa
	Diarrea
	Esofagitis
	Dolor gastrointestinal <sup>1</sup>
	Erosión gastrointestinal <sup>1</sup>
	úlceras gastrointestinales
Hemorragia gastrointestinal <sup>1</sup>	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia
	Toxicidad cutánea
	Erupción/prurito

  
 Laboratorio Kemex S.A.  
 Natalia Corso  
 M.N. 14071  
 Directora Técnica



	Pigmentación ungüéal
	Trastorno de la piel
	Hiperpigmentación de la piel <sup>1</sup>
	Urticaria <sup>1</sup>
	Eritema <sup>1</sup>
	Reacción de fotosensibilidad <sup>1</sup>
Trastornos renales y urinarios	Cromaturia <sup>1, 7</sup>
	Polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea
	Azoospermia
	Malestar
	Pirexia <sup>1</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Eritema en la zona de perfusión
	Astenia
	Necrosis de tejido blando <sup>8</sup>
	Escalofríos <sup>1</sup>
	Dolor
Trastornos del sistema nervioso	Sensación de ardor <sup>3</sup>
	Mareo
Exploraciones complementarias	Transaminasa anormal
	Fracción de eyección disminuida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Cistitis Química <sup>1, 3</sup>
	Fenómeno de rellamada <sup>1, 9</sup>

<sup>1</sup> : reacciones adversas identificadas durante la post comercialización-  
<sup>2</sup>: incluyendo erupción cutánea picazón, fiebre y escalofríos.  
<sup>3</sup>: luego de administración intravesical.  
<sup>4</sup>: por ejemplo, anomalías del ECG, arritmias, cardiomiopatía  
<sup>5</sup>: Dispnea; edema, hepatomegalia, ascitis, edema pulmonar, derrames pleurales, ritmo de galope se mencionan junto con esta RA  
<sup>6</sup>: como resultado de la mielosupresión.  
<sup>7</sup>: coloración roja de la orina de 1 a 2 días después de la administración  
<sup>8</sup>: Después de una inyección paravenosa accidental  
<sup>9</sup>: Hipersensibilidad de la piel irradiada (fenómeno de rellamada)

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

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

Laboratorio Kemex S.A.  
 Natalia Alonso  
 M.N. 74071  
 Directora Técnica

Sobredosis agudas exaltan los efectos tóxicos de inflamaciones de mucosas, leucopenia y trombocitopenia. Sobredosis crónicas con dosis acumulativas mayores a 550 mg/m<sup>2</sup> incrementan el riesgo de cardiomiopatía y de falla cardíaca congestiva.

#### **INFORMACION PARA EL PACIENTE**

Los pacientes tratados con esta medicación deberán ser informados sobre los eventos adversos esperados que ocurren con la administración de la misma.

Frente a episodios de vómitos, deshidratación, fiebre, o signos y síntomas clínicos que hagan sospechar una infección, los pacientes deberán consultar con el médico.

También deberán consultar con médico tratante si padecen signos de insuficiencia cardíaca o dolor en el sitio de inyección después de haber recibido un tratamiento con epirubicina.

Este medicamento es solo para su uso.

#### **“ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO”**

“Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”

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

#### **Argentina**

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

Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655

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

#### **PRESENTACIONES**

EPIRUBICINA KEMEX – 10 Y 50 mg – Polvo Liofilizado Inyectable.  
Envase conteniendo un **frasco ampolla**

**CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C  
PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento**

Laboratorio Kemex S.A.  
Natalia Casco  
M.N. 14071  
Directora Técnica

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).  
Certificado N° 56889

Directora Técnica: Natalia C. Alonso – Farmacéutica.  
Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446 - (C1417DXH) –Ciudad Autónoma  
de Buenos Aires. Argentina.  
Tel: 011-4138-1000  
[www.kemexlab.com](http://www.kemexlab.com)

Laboratorio Kemex S.A.  
Natalia Alonso  
M.N. 14071  
Directora Técnica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-60332595- KEMEX - Prospectos - Certificado N56.889

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.04.30 17:39:54 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.04.30 17:39:56 -03:00