

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epirubicina Accord 2 mg/ml solución inyectable o para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 2 mg de hidrocloruro de epirubicina.

Cada vial de 5 ml contiene 10 mg de hidrocloruro de epirubicina.

Cada vial de 10 ml contiene 20 mg de hidrocloruro de epirubicina.

Cada vial de 25 ml contiene 50 mg de hidrocloruro de epirubicina.

Cada vial de 50 ml contiene 100 mg de hidrocloruro de epirubicina.

Cada vial de 100 ml contiene 200 mg de hidrocloruro de epirubicina.

Excipiente: contiene 3,54 mg/ml de sodio (0,154 mmol).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o para perfusión

Solución roja transparente.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Epirubicina se emplea en el tratamiento de diversas enfermedades neoplásicas, incluyendo:

- Carcinoma de mama.
- Carcinoma gástrico.

Se ha demostrado que epirubicina administrada intravesicalmente es beneficiosa en el tratamiento de:

- Carcinoma de las células papilares de transición de la vejiga.
- Carcinoma in situ de la vejiga.
- Profilaxis de las recurrencias de carcinoma vesical superficial después de la resección transuretral.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Epirubicina es sólo para uso por vía intravenosa o intravesical.

Epirubicina no está recomendada para uso en niños debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

#### Administración intravenosa

Se aconseja administrar epirubicina usando el tubo de una perfusión intravenosa de solución salina en flujo uniforme después de verificar que la cánula está colocada correctamente en la vena. Deberá tenerse cuidado en evitar la extravasación (ver sección 4.4). En caso de extravasación, la administración deberá interrumpirse inmediatamente.

## Dosis convencional

Cuando se emplea epirubicina como agente único, la dosis recomendada en adultos es 60-90 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. Epirubicina deberá inyectarse por vía intravenosa durante 3-5 minutos. Deberá repetirse la dosis cada 21 días, dependiendo del estado hematológico y la función de la médula ósea del paciente.

Si se observan signos de toxicidad, incluyendo neutropenia grave/fiebre neutropénica y trombocitopenia (que puede persistir hasta el día 21), podría ser necesario modificar la dosis o posponer las dosis subsiguientes.

## Dosis elevada

Epirubicina como agente único en el tratamiento de dosis elevada en el cáncer pulmonar deberá administrarse bajo los regímenes siguientes:

- Cáncer pulmonar de células pequeñas (que no se ha tratado previamente): 120 mg/m<sup>2</sup> el día 1, cada 3 semanas.

En el tratamiento de dosis elevada, puede administrarse epirubicina como un bolo intravenoso durante 3-5 minutos o como una perfusión durante 30 minutos de duración.

## Cáncer de mama

Para el tratamiento adyuvante de pacientes que padecen cáncer de mama temprano con nódulos linfáticos positivos, se recomiendan dosis intravenosas de epirubicina entre 100 mg/m<sup>2</sup> (como dosis única el día 1) y 120 mg/m<sup>2</sup> (en dos dosis divididas los días 1 y 8) cada 3-4 semanas, en combinación con ciclofosfamida y 5-fluorouracilo intravenosos y tamoxifeno oral.

Se recomiendan dosis más bajas (60-75 mg/m<sup>2</sup> en el tratamiento convencional y 105-120 mg/m<sup>2</sup> en el tratamiento de dosis elevada) en aquellos pacientes donde la función de la médula ósea se haya reducido debido a quimioterapia o radioterapia previas, por la edad, o infiltración neoplásica de la médula ósea. La dosis total por ciclo puede dividirse entre 2-3 días sucesivos.

Generalmente se usan las siguientes dosis de epirubicina en monoterapia y en quimioterapia de combinación para tratar varios tumores:

Tipo de cáncer	Dosis de epirubicina (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	
	Monoterapia	Terapia de combinación
Cáncer ovárico	60-90	50-100
Cáncer gástrico	60-90	50
Cáncer pulmonar de células pequeñas (SCLC)	120	120
Cáncer vesical	50 mg/50 ml ó 80 mg/50 ml (carcinoma in situ) Profilaxis: 50 mg/50 ml semanalmente durante 4 semanas y después mensualmente durante 11 meses	

<sup>a</sup> Generalmente se administran las dosis el día 1 ó día 1, 2 y 3 cada 21 días.

## Terapia de combinación

La dosis deberá reducirse adecuadamente si se usa epirubicina en combinación con otros productos citotóxicos. En la tabla anterior se detallan las dosis más frecuentemente empleadas.

Al establecer la dosis acumulativa máxima de epirubicina (normalmente: 720 - 1000 mg/m<sup>2</sup>), deberá considerarse cualquier terapia concomitante con medicamentos potencialmente cardiotóxicos.

## Función hepática reducida

La vía principal de eliminación de epirubicina es el sistema hepatobiliar. La dosis deberá reducirse en pacientes con trastornos de la función hepática en base a los niveles de bilirrubina sérica, como se indica a continuación:

Bilirrubina sérica	AST*	Reducción de la dosis
1,4 – 3 mg/100 ml		50%
> 3 mg/100 ml	> 4 veces al límite normal superior	75%

\*AST – aspartato aminotransferasa

## Función renal reducida

Parece que en los trastornos renales moderados no es necesario reducir la dosis, ya que sólo se excreta una pequeña cantidad de epirubicina por esta vía. Sin embargo, es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina sérica >450 $\mu$ mol/l).

## Administración intravesical

Epirubicina puede administrarse intravesicalmente en el tratamiento de cáncer vesical superficial y carcinoma in situ. No deberá administrarse intravesicalmente en el tratamiento de tumores invasivos que hayan penetrado la pared vesical, en estos casos será más apropiada la terapia sistémica o la cirugía (ver sección 4.3). También se ha tenido éxito al emplear epirubicina intravesical como agente profiláctico después de la resección transuretral de tumores superficiales para prevenir la recurrencia.

En el tratamiento de cáncer vesical superficial se recomienda el siguiente régimen, usando la tabla de dilución dada abajo:

8 instilaciones semanales de 50 mg/50 ml (diluido con solución salina o agua destilada estéril).

Si se observa toxicidad local: se recomienda una reducción de la dosis a 30 mg/50 ml.

Cáncer in situ: hasta 80 mg/50 ml (dependiendo de la tolerancia individual del paciente)

En la profilaxis: 4 administraciones semanales de 50 mg/50 ml seguidas de 11 instilaciones mensuales con la misma dosis.

## TABLA DE DILUCIÓN PARA LAS SOLUCIONES DE INSTILACIÓN VESICAL

Dosis requerida de epirubicina	Volumen de hidrocloruro de epirubicina 2 mg/ml solución inyectable	Volumen de diluyente agua estéril para inyección o una solución salina estéril al 0,9%	Volumen total para la instilación vesical
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

La solución debe retenerse intravesicalmente durante 1-2 horas. Con el fin de evitar la dilución excesiva con orina, indíquele al paciente que no beba líquido alguno durante las 12 horas antes de la instilación.

Durante la instilación, haga girar ocasionalmente al paciente y pídale que orine una vez se termine la instilación.

#### 4.3. Contraindicaciones

Epirubicina está contraindicada en:

- Pacientes que han demostrado hipersensibilidad al principio activo a cualquiera de los excipientes, o a otras antraciclinas o antracenediones.
- Lactancia.

##### *Uso intravenoso*

- Pacientes con mielosupresión persistente
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia miocárdica grave
- Infarto de miocardio reciente
- Arritmias graves
- Tratamientos previos con dosis acumuladas máximas de epirubicina y/o otras antraciclinas y antracenedionas (ver la sección 4.4)
- Pacientes con infecciones sistémicas agudas
- Angina de pecho inestable
- Miocardiopatía

##### *Uso intravesical*

- Infecciones del tracto urinario.
- Tumores invasivos que penetran la vejiga.
- Problemas de cateterización.
- Inflamación de la vejiga
- Hematuria

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### General

Sólo debe administrarse hidrocloruro de epirubicina bajo la supervisión de un médico cualificado que tenga experiencia en el empleo de terapias citotóxicas.

Los pacientes deben recuperarse de las toxicidades agudas (como estomatitis, mucositis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) de un tratamiento citotóxico previo antes de iniciar un tratamiento con hidrocloruro de epirubicina.

Aunque el tratamiento con dosis elevadas de hidrocloruro de epirubicina (por ejemplo,  $\geq 90 \text{ mg/m}^2$  cada 3 a 4 semanas) provoca acontecimientos adversos generalmente similares a los observados a dosis estándar ( $< 90 \text{ mg/m}^2$  cada 3 a 4 semanas), la gravedad de la neutropenia y la estomatitis/inflamación de la mucosa puede aumentar. El tratamiento con altas dosis de hidrocloruro de epirubicina requiere una atención especial debido a las posibles complicaciones clínicas derivadas de la mielosupresión profunda.

##### Función cardíaca

La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas y puede manifestarse a través de episodios precoces (es decir, agudos) o tardíos (es decir, diferidos).

##### Episodios precoces (es decir, agudos)

La cardiotoxicidad precoz de hidrocloruro de epirubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal o anomalías electrocardiográficas (ECG), como cambios inespecíficos en la onda ST-T. También se han descrito taquiarritmias, incluidas las contracciones ventriculares prematuras, la taquicardia ventricular y la bradicardia, así como bloqueo de rama y auriculoventricular. Estos efectos no suelen predecir el desarrollo subsiguiente de cardiotoxicidad tardía, raramente tienen importancia clínica y en general no requieren la suspensión del tratamiento con hidrocloruro de epirubicina.

Episodios tardíos (es decir, diferidos): la cardiotoxicidad tardía suele desarrollarse bien avanzado el tratamiento con hidrocloruro de epirubicina o de 2 a 3 meses después de la finalización del tratamiento, pero también se han descrito episodios posteriores (varios meses o años tras la finalización del tratamiento). La miocardiopatía tardía se manifiesta a través de una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. La ICC potencialmente mortal es la forma más grave de miocardiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad limitante de la dosis acumulada del fármaco.

El riesgo de desarrollar ICC aumenta rápidamente con dosis acumuladas totales crecientes de hidrocloruro de epirubicina por encima de  $900 \text{ mg/m}^2$ ; esta dosis acumulada sólo debe excederse con la máxima precaución (ver sección 5.1).

Debe evaluarse la función cardíaca antes de que los pacientes se sometan a tratamiento con hidrocloruro de epirubicina, y debe monitorizarse durante todo el tratamiento para minimizar el riesgo de sufrir en insuficiencia cardíaca grave. El riesgo puede reducirse a través de monitorización habitual de la FEVI durante el tratamiento con suspensión inmediata del hidrocloruro de epirubicina a los primeros signos de alteración de la función. El método cuantitativo apropiado para la evaluación repetida de la función cardíaca (evaluación de la FEVI) incluye ventriculografía con radionúclidos (MUGA) o ecocardiografía (ECO). Se recomienda una evaluación cardíaca basal con un ECG y una MUGA o una ECO, sobre todo en pacientes con factores de riesgo de mayor cardiotoxicidad. Deben repetirse las determinaciones por MUGA o ECO de la FEVI, especialmente con dosis acumuladas de antraciclinas mayores. La técnica utilizada para la evaluación debe ser sistemática en todo el seguimiento.

Dado el riesgo de miocardiopatía, sólo deben administrarse dosis que superen una dosis acumulada de  $900 \text{ mg/m}^2$  de hidrocloruro de epirubicina con la máxima precaución.

Los factores de riesgo de toxicidad cardíaca incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante en la zona mediastínica/periódica, tratamiento previo con otras antraciclinas o antracenodionas, uso concomitante de otros fármacos con capacidad de suprimir la contractilidad cardíaca o fármacos cardiotóxicos (p. ej., trastuzumab) (ver sección 4.5) con un mayor riesgo en la población de edad avanzada.

Se han observado casos de insuficiencia cardíaca (de clase funcional II-IV conforme a la New York Heart Association [NYHA]) en pacientes sometidos a tratamiento con trastuzumab en monoterapia o en combinación con antraciclinas, como hidrocloruro de epirubicina. Dicha insuficiencia puede ser de moderada a grave y se ha asociado a fallecimientos.

No debe administrarse trastuzumab junto a antraciclinas como la epirubicina, salvo en ensayos clínicos bien controlados en los que se realice un seguimiento de la función cardíaca. Los pacientes tratados previamente con antraciclinas también presentan el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad con trastuzumab, aunque este riesgo es menor que con el uso simultáneo de trastuzumab y antraciclinas.

La semivida de trastuzumab es variable y trastuzumab puede permanecer en el torrente sanguíneo hasta 7 meses. Por tanto, a ser posible, debe evitarse el tratamiento con antraciclinas hasta 7 meses después de finalizar el tratamiento con trastuzumab. En caso de que esto no sea posible, es necesario controlar minuciosamente la función cardíaca de los pacientes (ver la sección 4.5).

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con trastuzumab tras el tratamiento con hidrocloruro de epirubicina, debe tratarse con los medicamentos habituales para estos casos.

La monitorización de la función cardiaca debe ser particularmente estricta en pacientes que reciben dosis altas acumuladas y en los que presentan factores de riesgo. Sin embargo, la cardiotoxicidad por hidrocloruro de epirubicina puede aparecer a dosis acumuladas menores con o sin factores de riesgo cardiaco. Es probable que la toxicidad de hidrocloruro de epirubicina y otras antraciclinas o antracenodionas sea aditiva.

### **Toxicidad hematológica**

Al igual que otros agentes citotóxicos, hidrocloruro de epirubicina puede producir mielosupresión. Deben evaluarse los perfiles hematológicos antes y durante de cada ciclo de tratamiento con hidrocloruro de epirubicina, incluyendo recuento diferencial de glóbulos blancos (RDL). La manifestación predominante de toxicidad hematológica por hidrocloruro de epirubicina es leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversible y dependiente de la dosis y es la toxicidad aguda más frecuente limitante de la dosis de este medicamento. La leucopenia y la neutropenia son generalmente más graves con pautas de dosis altas, alcanzando los niveles más bajos en la mayoría de los casos entre el día 10 y 14 después de la administración; esto es normalmente transitorio, volviendo los valores de recuento de RDL/neutrófilos a la normalidad sobre el día 21 en la mayoría de los casos. Además se puede producir trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave incluyen fiebre, infección, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular, o muerte.

**Leucemia secundaria** – se ha notificado leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo la hidrocloruro de epirubicina. La leucemia secundaria es más frecuente cuando dichos medicamentos se administran en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN, en combinación con radioterapia, en pacientes tratados previamente de forma intensiva con citotóxicos, o cuando se ha aumentado la dosis de antraciclinas. Estas leucemias pueden tener un periodo de latencia de 1 a 3 años (Ver sección 5.1).

### **Gastrointestinal**

El hidrocloruro de epirubicina es emetógeno. Generalmente, después de la administración del medicamento aparece inflamación de las mucosas/estomatitis, y en casos graves, puede progresar en pocos días a ulceraciones mucosas. La mayoría de los pacientes se recupera de este efecto adverso en la tercera semana de tratamiento.

### **Función hepática**

El hidrocloruro de epirubicina se elimina principalmente por vía hepatobiliar. Es necesario evaluar los niveles de bilirrubina sérica total y AST antes del tratamiento y durante el mismo. En pacientes con niveles elevados de bilirrubina o de AST el aclaramiento de hidrocloruro de epirubicina puede retrasarse, lo que puede llevar a un aumento de la toxicidad general. En estos pacientes se recomienda una reducción de la dosis (ver sección 4.2 y 5.2). No se debe utilizar hidrocloruro de epirubicina en pacientes con trastornos graves de la función hepática (ver sección 4.3).

### **Función renal**

Deberá evaluarse la creatinina sérica antes y durante el tratamiento. Será necesario un ajuste de dosis en pacientes con creatinina sérica >5mg/dl (ver sección 4.2).

### **Efectos en el lugar de la inyección**

Puede producirse fleboesclerosis por una inyección en un vaso pequeño o por inyecciones repetidas en la misma vena. El seguimiento de los procedimientos de administración recomendados puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el lugar de la inyección (ver sección 4.2).

### **Extravasación**

La extravasación de hidrocloruro de epirubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones titulares graves (vesicación, celulitis grave) y necrosis. Si se produjeren signos o síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de hidrocloruro de epirubicina, debe interrumpirse inmediatamente la perfusión del medicamento. Los efectos adversos de la extravasación de antraciclinas se pueden prevenir o reducir recurriendo de inmediato a un tratamiento específico, por ejemplo, dexrazoxano (consultar las fichas técnicas correspondientes para su administración). El dolor del paciente se puede

aliviar enfriando la zona y manteniéndola fría con ácido hialurónico y dimetil sulfóxido (DMSO). Debe controlarse estrechamente al paciente durante un tiempo después, ya que varias semanas después de que se produzca la extravasación se puede producir necrosis, para una posible escisión deberá consultarse con un cirujano plástico.

#### **Otros**

Al igual que con otros agentes citotóxicos, se ha notificado de forma casual, fenómenos de tromboflebitis y tromboembolismo, incluyendo embolismo pulmonar (en algunos casos fatal) con el uso de hidrocloruro de epirubicina.

#### **Síndrome de lisis tumoral**

Hidrocloruro de epirubicina puede inducir hiperuricemia por el catabolismo extensivo de purina como resultado de una rápida lisis de las células neoplásicas (síndrome de lisis tumoral). Por tanto deben comprobarse los niveles sanguíneos de ácido úrico, potasio, fosfato cálcico y creatinina después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con allopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

#### **Efectos inmunosupresores/aumento de sensibilidad a infecciones**

La administración de vacunas vivas o atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos incluyendo el hidrocloruro de epirubicina, puede provocar infecciones graves o fatales (ver sección 4.5).

No deben administrarse vacunas vivas a los pacientes sometidos a un tratamiento con epirubicina. Pueden administrarse vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida.

#### **Sistema reproductor**

Hidrocloruro de epirubicina puede producir genotoxicidad. Los hombres y mujeres tratados con hidrocloruro de epirubicina deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas. Los pacientes que deseen tener hijos después de la finalización del tratamiento deben pedir consejo sobre orientación genética si es apropiado y está disponible (ver sección 4.6).

### **Advertencias Adicionales y Precauciones para Otras Vías de Administración**

#### **Vía intravesical**

La administración de hidrocloruro de epirubicina puede producir síntomas de cistitis química (tales como disuria, poliuria, nocturia, estranguria, hematuria, malestar vesical, necrosis de la pared de la vejiga) y constricción vesical. Se requiere atención especial por si surgen problemas de cateterización (por ejemplo obstrucción uretral por tumores masivos intravesicales).

#### **Vía intraarterial**

La administración intraarterial de hidrocloruro de epirubicina (embolización arterial transcatéter para tratamientos regionales o localizados de carcinoma hepatocelular primario o metástasis hepática) puede producir (además de la toxicidad sistémica cualitativamente similar observada después de la administración intravenosa de hidrocloruro de epirubicina) efectos regionales o localizados que incluyen úlceras gastroduodenales (probablemente debidas al reflujo de medicamentos en la arteria gástrica) y estrechamiento de los conductos biliares por colangitis esclerosante inducida por medicamentos. Esta vía de administración puede producir necrosis diseminada en el tejido perfundido.

#### **Advertencias sobre excipientes**

##### **Sodio**

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El hidrocloruro de epirubicina se usa básicamente en combinación con otros fármacos citotóxicos. Se puede producir toxicidad aditiva especialmente con respecto a los efectos en médula ósea/hematológicos y gastrointestinales (ver sección 4.4). El uso de hidrocloruro de epirubicina en combinación con quimioterapia con otros medicamentos potencialmente cardiotóxicos, así como el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (por ejemplo bloqueantes de los canales de calcio) requiere una monitorización de la función cardiaca a lo largo del tratamiento.

El hidrocloruro de epirubicina se metaboliza principalmente en el hígado. Los cambios en la función hepática inducidos por tratamientos concomitantes pueden afectar al metabolismo del hidrocloruro de epirubicina, farmacocinética, eficacia terapéutica y/o toxicidad (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Las antraciclinas incluyendo el hidrocloruro de epirubicina no deben administrarse en combinación con otros agentes cardiotóxicos a menos que la función cardiaca del paciente esté estrictamente monitorizada. Los pacientes que reciben tratamiento con antraciclinas después de interrumpir un tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente los que presentan largas semividas como el trastuzumab, pueden presentar un riesgo elevado de desarrollar cardiotoxicidad. La semivida de trastuzumab es variable y el trastuzumab puede permanecer en la circulación hasta 7 meses. Por tanto, si es posible, los médicos deberán evitar tratamientos con antraciclinas hasta 7 meses después de interrumpir el tratamiento con trastuzumab. Si esto no es posible, se recomienda una cuidadosa monitorización de la función cardiaca del paciente (ver sección 4.5).

En pacientes que reciben hidrocloruro de epirubicina deberá evitarse la vacunación con vacunas vivas. Podrán administrarse vacunas muertas o inactivadas: sin embargo, puede disminuir la respuesta a dichas vacunas.

Cimetidina produjo un aumento del 50 % en el AUC de epirubicina, por lo que durante el tratamiento con epirubicina debe interrumpirse su administración.

Cuando paclitaxel se administra antes de hidrocloruro de epirubicina, puede aumentar las concentraciones de hidrocloruro de epirubicina inalterada y sus metabolitos en plasma, no siendo estos últimos tóxicos ni activos. La combinación de paclitaxel o docetaxel no afectó a la farmacocinética del hidrocloruro de epirubicina cuando el hidrocloruro de epirubicina fue administrado antes que el taxano.

Esta combinación puede utilizarse en caso de que se emplee una administración alternada entre los dos fármacos. La infusión de hidrocloruro de epirubicina y paclitaxel debe efectuarse al menos con un intervalo de 24 horas entre los dos fármacos.

El dexverapamilo puede alterar la farmacocinética de hidrocloruro de epirubicina y posiblemente aumentar sus efectos depresores sobre la médula ósea.

Un estudio demostró que docetaxel puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de hidrocloruro de epirubicina cuando se administra inmediatamente después del hidrocloruro de epirubicina.

La quinina puede acelerar la distribución inicial del hidrocloruro de epirubicina de la sangre al interior de los tejidos y puede tener influencia en la división de las células rojas sanguíneas del hidrocloruro de epirubicina.

La coadministración de interferón  $\beta$  puede causar una reducción de la semivida de eliminación terminal y del aclaramiento total de hidrocloruro de epirubicina.

La posibilidad de una marcada alteración de la hematopoyesis necesita ser tenida en cuenta si se ha recibido (pre-) tratamiento con medicamentos que influyan en la médula ósea (por ejemplo, agentes citostáticos, sulfonamida, cloranfenicol, difenilhidantoína, derivado de la amidopirina, agentes antiretrovirales).

En pacientes que estén recibiendo un tratamiento combinado de una antraciclina y dexrazoxano puede producirse un aumento de la mielosupresión.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

(Ver la sección 5.3)

##### **Fertilidad**

La Epirubicina Accord puede inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos. Los hombres sometidos a tratamiento con Epirubicina Accord deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos y si es apropiado y está disponible, pedir consejo sobre la conservación de esperma por la posibilidad de una esterilidad irreversible debida al tratamiento.

La Epirubicina Accord puede producir amenorrea o menopausia prematura en mujeres premenopáusicas.

##### **Embarazo**

Los datos experimentales en animales sugieren que la Epirubicina Accord puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si se utiliza Epirubicina Accord durante el embarazo (especialmente en el primer trimestre) o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con este medicamento, debe estar informada del posible riesgo para el feto y los agentes citostáticos deben utilizarse sólo bajo indicaciones estrictas y cuando los beneficios potenciales para la mujer sean mayores que los posibles efectos adversos sobre la reproducción.

No existen estudios en mujeres embarazadas. Sólo debe utilizarse la Epirubicina Accord durante el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

##### **Lactancia**

Se desconoce si Epirubicina Accord se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos, incluyendo otras antraciclinas, se excretan por la leche materna y por el posible riesgo de reacciones adversas graves en bebés lactantes de madres en tratamiento con Epirubicina Accord, se debe interrumpir la lactancia antes del tratamiento con este medicamento.

##### Embarazo

##### Lactancia

##### Fertilidad

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se tienen informes de reacciones adversas especiales relacionadas con los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

Durante el tratamiento con epirubicina se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias:

Sistema de clasificación por grupos y sistemas (SOC)	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<b>Infeciones e infestaciones</b>	Infeción, conjuntivitis		Sepsis,* neumonía*			
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>			Leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda			
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Anemia, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia, Neutropenia febril					
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>				Reacción anafiláctica *		
<b>Trastornos metabolismo y de la nutrición</b>		Disminución del apetito, Deshidratación*		Hiperuricemia*		
<b>Trastornos oculares</b>	Queratitis					
<b>Trastornos cardíacos</b>		Taquicardia ventricular,				

		bloqueo atrioventricular, bloqueo de rama, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva				
<b>Trastornos vasculares</b>	Sofocos, flebitis*	Hemorragia,* Rubefacción*	Embolismo, Embolismo arterial,* Tromboflebitis*			Choque*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			Pulmonary embolism*			
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas, Vomitos, Estomatitis, Inflamación de la mucosa, Diarrea	Dolor gastrointestinal,* Erosion gastrointestinal,* Úlcera Gastrointestinal*	Hemorragia gastrointestinal*			Molestia abdominal, Pigmentación bucal*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Alopecia, Toxicidad cutánea	Erupción /picor, Pigmentación,* trastorno de la piel, Hiperpigmentación de la piel*	Urticaria* Eritema*			Reacción de fotosensibilidad*
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Cromaturia *†					
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Amenorrea					
<b>Trastornos</b>	Inflamación	Escalofríos	Astenia			

<b>generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	n de mucosa, Malestar, Fiebre*	*				
<b>Exploraciones complementarias</b>	Transaminasas anormales	Fracción de eyección disminuida				
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	Cistitis química*§					Fenomeno de hipersensibilización *Δ

\* Reacción adversa identificada en la etapa post-comercialización.  
† Coloración rojiza de la orina durante 1 a 2 días después de la administración.  
§ Despues de la administración intravesical.  
Δ Hipersensibilidad a la piel irradiada (reacción de recuerdo a la radiación).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

Una sobredosis aguda con hidrocloruro de epirubicina podría dar lugar a una mielosupresión grave (principalmente leucopenia y trombocitopenia), efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente inflamación de la mucosa) y complicaciones cardíacas agudas. Se ha observado insuficiencia cardíaca latente con antraciclinas varios meses a años después de terminar el tratamiento (ver sección 4.4). Los pacientes deberán ser monitorizados cuidadosamente. Si aparecen signos de insuficiencia cardíaca, los pacientes deberán ser tratados de acuerdo a los procedimientos convencionales.

Tratamiento:

Sintomático. Epirubicina no se puede eliminar mediante diálisis.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antraciclinas y sustancias relacionadas. Código ATC: L01D B03

El mecanismo de acción de epirubicina está relacionado con su capacidad de unirse al ADN. En estudios de cultivos celulares se ha demostrado una penetración celular rápida, localización en el núcleo e inhibición de la síntesis de ácidos nucleídos y mitosis. Se ha demostrado la actividad de epirubicina sobre un amplio espectro de tumores experimentales, incluyendo leucemias L1210 y P388, sarcomas SA180 (formas sólida y ascítica), melanoma B16, carcinoma de mama, carcinoma pulmonar de Lewis y carcinoma de colon 38. También ha demostrado actividad contra los tumores humanos trasplantados en ratones atípicos desnudos (melanoma, carcinomas de mama, pulmonar, prostático y ovárico).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

En pacientes con una función hepática y renal normal, se observa un patrón tri-exponencial de disminución en el nivel en plasma después de la inyección i.v. de 60-150 mg/m<sup>2</sup> del fármaco con una fase inicial muy rápida y una fase terminal lenta con una vida media promedio de unas 40 horas. Estas dosis están dentro de los límites de linealidad farmacocinética, tanto en función de los valores de aclaramiento plasmático como de la vía metabólica. Entre 60 y 120 mg/m<sup>2</sup> existe una farmacocinética lineal extensa, 150 mg/m<sup>2</sup> es el margen de la linealidad de la dosis. Los metabolitos principales que han sido identificados son: epirubicinol (13-OH epirubicina) y glucurónidos de epirubicina y epirubicinol.

La 4'-O-glucuronidación permite distinguir entre epirubicina y doxorubicina y a ella podría deberse la eliminación más rápida de epirubicina y su menor toxicidad. Los niveles en plasma del metabolito principal, el derivado 13-OH (epirubicinol), son consistentemente inferiores y virtualmente paralelos a los del fármaco inalterado.

Epirubicina se elimina principalmente en el hígado; los altos valores de aclaramiento plasmático (0,9 l/min) indican que esta eliminación lenta se debe a una extensa distribución en los tejidos. Aproximadamente 9-10% de la dosis administrada se elimina por excreción urinaria en 48 horas.

La ruta principal de eliminación es la excreción biliar, y se recupera un 40% de la dosis administrada en la bilis en 72 horas. El fármaco no atraviesa la barrera hematoencefálica.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los principales órganos diana en ratas, conejos y perros fueron el sistema hemolinfopoyético, el tracto gastrointestinal, los riñones, el hígado y los órganos reproductores.

Epirubicina también fue cardiotóxica en el resto de especies animales en los que se analizó.

Fue genotóxica y, al igual que otras antraciclinas, carcinogénico en ratas.

Epirubicina fue embriotóxica en ratas. No se observaron deformaciones en ratas o conejos, pero como con otras antraciclinas y fármacos citotóxicos, epirubicina debe considerarse potencialmente teratogénica.

En un estudio de tolerancia local en ratas y ratones se demostró que la extravasación de epirubicina causa necrosis tisular.

# 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

## 6.1. Lista de excipientes

Cloruro sódico

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

Agua para inyección

## 6.2. Incompatibilidades

Debe evitarse el contacto de epirubicina con soluciones de pH alcalino, ya que estas provocan la hidrólisis del medicamento.

Epirubicina no debe mezclarse con heparina. La incompatibilidad química con esta sustancia puede provocar su precipitación cuando ambos fármacos se encuentran en determinadas proporciones.

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

### **6.3. Periodo de validez**

#### Período de validez del medicamento en el envase comercial:

2 años

#### Período de validez tras la primera apertura del envase:

Los viales son de un solo uso y cualquier cantidad no utilizada debe desecharse tras su uso. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente después de la primera penetración del tapón de goma. Si no se usa inmediatamente, las condiciones y tiempos de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

#### Período de validez tras la dilución de la solución inyectable:

Epirubicina Accord puede diluirse de nuevo, en condiciones asépticas, con glucosa 5% o cloruro sódico 0,9% y administrarse como una perfusión intravenosa. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación y las condiciones previas de uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben exceder de 24 horas a 2 - 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C - 8°C). No congelar

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para la conservación después de la dilución ver sección 6.3.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Viales de 5 y 10 ml: vial de vidrio tubular tipo I con tapón de goma revestido de teflón y sello de aluminio blanco "flip-off".

Vial de 25 ml: vial de vidrio tubular tipo I con tapón de goma revestido de teflón y sello de aluminio blanco/azul "flip-off".

Vial de 50 ml: vial de vidrio moldeado transparente tipo I con tapón de goma revestido de teflón y sello de aluminio azul "flip-off".

Vial de 100 ml: vial de vidrio moldeado transparente tipo I con tapón de goma revestido de teflón y sello de aluminio blanco/azul "flip-off".

Tamaño del envase: 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Epirubicina Accord puede diluirse de nuevo con glucosa 5% o cloruro sódico 0,9% y administrarse como una perfusión intravenosa. Para información sobre la estabilidad de las soluciones de infusión ver sección 6.3.

La solución inyectable no contiene conservantes y cualquier porción no usada del vial debe eliminarse inmediatamente de acuerdo a la normativa local.

#### **Diretrices para la manipulación segura y la eliminación de agentes anti-neoplásicos:**

1. La preparación de una solución de perfusión deberá ser llevada a cabo por personal cualificado bajo condiciones asepticas.
2. La preparación de una solución de perfusión deberá hacerse en un área aseptica designada.
3. Deberán usarse guantes protectores desechables adecuados, gafas de protección, bata y mascarilla.
4. Deberá tenerse cuidado para evitar que el medicamento entre accidentalmente en contacto con los ojos. En caso de contacto con los ojos, lavar abundantemente con agua y/o cloruro sódico al 0,9%. Después acuda al médico para que lo evalúe a nivel clínico.
5. En caso de contacto con la piel, lávese bien el área afectada con agua y jabón o solución de bicarbonato sódico. Sin embargo, no se restriegue la piel usando un cepillo. Lávese siempre las manos después de quitarse los guantes.
6. Los derrames o escapes deberán tratarse con solución de hipoclorito de sodio diluido (1% de cloro disponible), preferentemente empapándolo primero y después lavando con agua. Deberán desecharse todos los materiales de limpieza como se indica a continuación.
7. El personal embarazado no deberá manejar la preparación citotóxica.
8. Deberán tenerse cuidado y precauciones adecuadas al desechar los artículos (jeringas, agujas, etc.) usados para reconstituir y/o diluir los medicamentos citotóxicos. Cualquier producto no usado o material de desecho deberá eliminarse de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare, S.L.U.  
World Trade Center  
Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> planta  
08039 Barcelona

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

71700

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Diciembre 2009.

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2021