

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Farmorubicina 50 mg polvo para solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 50 mg de hidrocloreuro de epirubicina.

Excipientes del vial con polvo: 250 mg de lactosa anhidra y 10 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E-218).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Polvo liofilizado de color rojo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Farmorubicina se emplea en el tratamiento de enfermedades neoplásicas como:

- Carcinoma de mama.
- Sarcoma de tejidos blandos.
- Carcinoma gástrico.
- Carcinoma de pulmón microcítico.
- Carcinoma ovárico avanzado.

Farmorubicina también puede ser utilizada en el tratamiento de tumores vesicales superficiales (Ta/T1 y carcinoma *in situ*) y profilaxis de la recurrencia de tumores vesicales superficiales tras resección transuretral completa.

Farmorubicina puede ser utilizado como agente único o formando parte de diferentes regímenes poliquimioterápicos.

4.2. Posología y forma de administración

El hidrocloreuro de epirubicina se administra mediante inyección intravenosa o a través de un catéter intravesical. La vía de administración intravesical es beneficiosa en el tratamiento de tumores vesicales superficiales así como en la profilaxis de la recaída de tumores vesicales superficiales con resección transuretral completa. La epirubicina no es activa por vía oral y no debe ser administrada por vía intramuscular ni intratecal.

Administración intravenosa:

La dosis total de hidrocloreuro de epirubicina por ciclo puede variar de acuerdo a su empleo dentro de un régimen de tratamiento específico (como agente único o en combinación con otros medicamentos citotóxicos) y de acuerdo a la indicación.

Se aconseja administrar el medicamento a través de un sistema de perfusión intravenosa (usando solución salina al 0,9%), después de comprobar que la aguja está bien insertada en la vena. Para minimizar el riesgo de trombosis o extravasación del medicamento, los tiempos de perfusión habituales oscilan entre 3 y 20 minutos, dependiendo de la dosis y del volumen de la solución a perfundir. No se recomienda la inyección en bolo debido al riesgo de extravasación, que puede producirse por aspiración de la aguja (ver sección 4.4), incluso en presencia de un retorno sanguíneo adecuado.

– *Dosis convencional*

Cuando se administra Farmorubicina como agente único, la dosis inicial recomendada por ciclo en adultos es de 60-90 mg/m² de superficie corporal. 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 hidroclicloruro de epirubicina es de 100 a 120 mg/m². 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 hidroclicloruro de epirubicina en combinación con otros agentes citotóxicos que puedan producir una toxicidad solapada, deberá reducirse la dosis en cada ciclo.

– *Dosis altas*

Farmorubicina, a dosis altas puede ser usado para el tratamiento del cáncer de mama y de pulmón. Como agente único, la dosis inicial recomendada de hidroclicloruro de epirubicina en adultos (hasta 135 mg/m²) 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 120 mg/m²) deberá ser administrada el día 1 cada 3 ó 4 semanas.

Farmorubicina, a dosis altas puede ser usado como agente único en cáncer de pulmón según las siguientes pautas:

- Cáncer de pulmón microcítico (no tratado previamente): 120 mg/m² el día 1, cada 3 semanas.

Ajuste de la dosis

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina: 1,2-3 mg/100 ml o AST entre 2 a 4 veces el límite superior normal) requieren una reducción de la dosis del 50%, mientras que los pacientes con insuficiencia hepática significativa (bilirrubina > 3 mg/100 ml o AST > 4 veces el límite superior normal) necesitan una reducción de la dosis del 75%.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con epirubicina (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

En vista de la pequeña cantidad de Farmorubicina que se excreta 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).

Población pediátrica

No existen datos sobre la eficacia y seguridad en niños y adolescentes menores de 18 años.

Población de edad avanzada

Para pacientes de edad avanzada se han empleado dosis de inicio y regímenes posológicos estándar.

Otras poblaciones especiales

Se recomiendan dosis menores (60-75 mg/m² para el tratamiento convencional y de 105-120 mg/m² para pautas de dosis altas) o mayor intervalo de tiempo entre los ciclos para pacientes con insuficiencia funcional de médula ósea debida a una quimioterapia o radioterapia previas o en casos de infiltración neoplásica de la médula ósea (ver sección 4.4).

Administración intravesical:

La solución de hidrocloreuro 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.

4.3. Contraindicaciones

Farmorubicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a epirubicina, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a otras antraciclina o antracenodionas. Asimismo, está contraindicada durante la lactancia.

La administración por vía intravenosa de Farmorubicina está contraindicada en las siguientes situaciones:

- Mielosupresión persistente.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Infarto de miocardio reciente.
- Arritmias graves.
- Tratamientos previos con dosis máximas acumulativas de hidrocloreuro de epirubicina y/u otras antraciclina o antracenodionas (ver sección 4.4).
- Pacientes con infecciones sistémicas agudas.
- Angina de pecho inestable.
- Miocardiopatía.

La administración por vía intravesical de Farmorubicina está contraindicada en las siguientes situaciones:

- Infecciones del tracto urinario.
- Inflamación de la vejiga.
- Hematuria.
- Tumores invasivos que han penetrado en la pared de la vejiga.
- Problemas con el cateterismo.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Farmorubicina deberá administrarse únicamente bajo la supervisión de médicos con experiencia en la terapia con medicamentos citotóxicos. Se debe contar con instalaciones diagnósticas y terapéuticas adecuadas para la supervisión del tratamiento y de las posibles complicaciones debidas a la mielosupresión, en especial después del tratamiento con dosis altas de epirubicina.

Los pacientes deberán recuperarse de la toxicidad aguda producida por tratamientos citotóxicos previos (tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) antes de comenzar el tratamiento con epirubicina.

El tratamiento a dosis altas (por ejemplo $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ cada 3 ó 4 semanas) puede provocar efectos adversos similares a los que se presentan a dosis estándar ($< 90 \text{ mg/m}^2$ cada 3 ó 4 semanas) aunque la gravedad de la neutropenia y la estomatitis/mucositis, puede ser mayor. Los pacientes que reciben tratamiento con dosis altas de hidroclicloruro de epirubicina habrán de ser monitorizados debido a las posibles complicaciones clínicas derivadas de la mielosupresión profunda.

Efectos en la función cardiaca

La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas que puede manifestarse por acontecimientos precoces (es decir, agudos) o tardíos (es decir, retardados).

Acontecimientos precoces (es decir, agudos). La cardiotoxicidad precoz de la epirubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías en el electrocardiograma (ECG), tales como cambios inespecíficos en la onda ST-T. Se han notificado casos de taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular y bradicardia, así como bloqueos atrioventriculares y bloqueo de rama. Estos efectos no predicen el desarrollo de una cardiotoxicidad tardía, raramente son de relevancia clínica y, generalmente, son transitorios, reversibles y no requieren la interrupción del tratamiento con epirubicina.

Acontecimientos tardíos (es decir, retardados). La cardiotoxicidad retardada se desarrolla de forma tardía en el curso de la terapia con epirubicina o en los 2-3 meses siguientes a la finalización del tratamiento, aunque se han notificado efectos más tardíos (desde varios meses hasta años después de la finalización del tratamiento). La miocardiopatía tardía se manifiesta por una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) tales como disnea, edema pulmonar, edema postural, 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 las dosis acumulativas.

El riesgo de desarrollar ICC aumenta considerablemente cuando las dosis acumulativas totales de hidroclicloruro de epirubicina superan los 900 mg/m^2 ; debe actuarse con la máxima precaución cuando se supere esta dosis (ver sección 5.1).

Deberá evaluarse la función cardiaca antes de que los pacientes reciban tratamiento con epirubicina y deberá vigilarse a lo largo del tratamiento, para reducir al mínimo el riesgo de que se produzca una alteración cardiaca grave. El riesgo puede reducirse mediante un seguimiento regular de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el tratamiento, interrumpiendo inmediatamente la administración de epirubicina ante la aparición del primer signo de alteración de la función cardiaca. El método cuantitativo apropiado para evaluar repetidamente la función cardiaca (evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) incluye una gammagrafía con adquisición sincronizada múltiple (MUGA) o ecocardiografía. Se recomienda realizar una evaluación de la función cardiaca previo al tratamiento mediante un electrocardiograma y o bien una MUGA o bien una ecocardiografía,

especialmente en pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad. Deberán realizarse determinaciones repetidas, por MUGA o por ecocardiografía, de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, particularmente cuando se administren dosis altas acumulativas de antraciclinas. La técnica usada para la evaluación debe ser consistente a lo largo del seguimiento.

Debido al riesgo de cardiomiopatía, no se debe exceder una dosis acumulativa de 900 mg/m² a no ser que se proceda con extremada precaución.

Los factores de riesgo de toxicidad cardíaca, incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante del área pericárdica/mediastínica, tratamiento anterior con otras antraciclinas o antracenodionas, uso concomitante de medicamentos con capacidad para suprimir la contractilidad cardíaca u otros medicamentos cardiotóxicos (por ejemplo trastuzumab) (ver sección 4.5) con un aumento del riesgo en pacientes de edad avanzada.

Se han observado casos de insuficiencia cardíaca (clase II-IV según la Escala de la New York Heart Association (NYHA)) en pacientes tratados con trastuzumab solo o en combinación con antraciclinas como la epirubicina. Pueden ser casos de moderados a graves y se han asociado con muerte.

Actualmente no deben usarse trastuzumab y antraciclinas, como la epirubicina, en combinación, excepto en estudios clínicos bien controlados con monitorización de la función cardíaca. Tienen también riesgo de cardiotoxicidad los pacientes tratados con trastuzumab que hayan sido tratados previamente con antraciclinas, aunque el riesgo es menor que con el uso concomitante de trastuzumab y antraciclinas.

Dado que la vida media de trastuzumab es variable, la sustancia puede permanecer en sangre hasta un máximo de 7 meses tras la finalización del tratamiento. Pacientes tratados con antraciclinas como la epirubicina después de haber finalizado el tratamiento con trastuzumab, pueden tener un mayor riesgo de cardiotoxicidad. Si fuera posible, se deberá evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses después de haber finalizado el tratamiento con trastuzumab. En el caso de que no sea posible, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Si se desarrollan síntomas de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con trastuzumab tras el tratamiento de epirubicina, éstos deberán ser tratados con los medicamentos habituales para este propósito.

Se realizará un seguimiento especialmente cuidadoso de la función cardíaca en pacientes que reciban dosis altas acumulativas y en los que tienen factores de riesgo. No obstante, puede aparecer cardiotoxicidad causada por epirubicina con dosis acumulativas más bajas, haya o no factores de riesgo cardíaco.

Ha habido notificaciones esporádicas de acontecimientos cardiotóxicos fetales/neonatales, incluida la muerte fetal después de la exposición a epirubicina en el útero (ver sección 4.6).

Es probable que la toxicidad de epirubicina y de otras antraciclinas o antracenodionas sea aditiva.

Toxicidad hematológica

Al igual que otros agentes citotóxicos, epirubicina puede causar mielosupresión. El perfil hematológico debe controlarse antes y durante cada ciclo de tratamiento con epirubicina incluyendo recuentos sanguíneos de hematíes, leucocitos, neutrófilos y plaquetas.

La leucopenia dosis-dependiente y reversible y/o la granulocitopenia (neutropenia), son las manifestaciones predominantes de la toxicidad hematológica de epirubicina y es la toxicidad aguda dosis-limitante más común para este medicamento. La leucopenia y neutropenia son más graves a dosis altas, alcanzando el máximo entre los días 10 y 14 tras la administración del medicamento; este hecho generalmente es transitorio y se recuperan los valores normales, en la mayoría de los casos, aproximadamente el día 21. También puede producirse trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de una mielosupresión grave incluyen fiebre, infección, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia secundaria

Se han notificado casos de leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas incluyendo epirubicina. La leucemia secundaria es más frecuente cuando tales medicamentos son administrados en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN o en combinación con radioterapia, cuando los pacientes anteriormente han sido tratados intensamente con medicamentos citotóxicos o cuando las dosis de las antraciclinas se han escalado. El periodo de latencia de estas leucemias puede ser de 1 a 3 años (ver sección 5.1).

Efectos gastrointestinales

Epirubicina es emetógena. 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.

Efectos en la función hepática

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 (ver secciones 4.2 y 5.2). Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con epirubicina (ver sección 4.3).

Efectos en la función 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 (ver sección 4.2).

Efectos en el lugar de inyección

La inyección en un vaso pequeño o las inyecciones repetidas en la misma vena, pueden causar fleboesclerosis. Siguiendo el procedimiento de administración recomendado se puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el lugar de inyección (ver sección 4.2).

Extravasación

La extravasación de epirubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones tisulares graves (formación de vesículas y celulitis grave) y necrosis. En caso de que los signos y síntomas de la extravasación ocurran durante la administración intravenosa de epirubicina, la perfusión del medicamento deberá detenerse inmediatamente. Los efectos adversos de la extravasación de las antraciclinas pueden prevenirse o reducirse con el uso inmediato de un tratamiento específico, por ejemplo dexrazoxano (consultar la ficha técnica del medicamento para más información sobre el uso). 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.

Otros efectos

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.

Síndrome de lisis tumoral

Al igual que otros agentes citotóxicos, Farmorubicina 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 alopurinol para prevenir la hiperuricemia puede reducir al mínimo las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Efectos inmunosupresores/aumento de la susceptibilidad a las infecciones

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 mortales (ver sección 4.5). **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.**

Sistema reproductor

Epirubicina puede ser genotóxico. Tanto los pacientes varones como las mujeres que reciban tratamiento con epirubicina deben usar métodos anticonceptivos adecuados (ver sección 4.6). Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener niños tras la finalización del tratamiento.

Advertencias adicionales y precauciones para otras vías de administración

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 ureteral debido a masas tumorales intravesicales).

Farmorubicina 50 mg polvo para solución inyectable y para perfusión contiene parahidroxibenzoato de metilo

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo.

Este medicamento puede ser preparado para su administración con soluciones que contienen sodio (ver sección 4.2) y esto se debe considerar en relación con el sodio total de todas las fuentes que se administrarán al paciente.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Epirubicina se utiliza principalmente en combinación con otros agentes citotóxicos. Pueden aparecer toxicidades aditivas que producen fundamentalmente efectos sobre médula ósea/hematológicos y gastrointestinales (ver sección 4.4). Se debe monitorizar la función cardíaca de los pacientes en tratamiento con epirubicina en combinación con otros quimioterápicos con potencial cardiotóxico (por ejemplo, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, taxanos, cisplatino), así como cuando se administre epirubicina en combinación con otros agentes cardioactivos (por ej: bloqueantes de los canales de calcio).

Epirubicina se metaboliza en su mayoría en el hígado. Por ello, cambios en la función hepática inducidos por los tratamientos concomitantes pueden afectar al metabolismo de epirubicina, a su farmacocinética, a su eficacia terapéutica y/o a su toxicidad (ver apartado 4.4).

Las antraciclinas, incluyendo epirubicina, no deben administrarse en combinación con otros agentes cardiotóxicos, a menos que se realice un seguimiento cuidadoso de la función cardíaca del paciente (ver sección 4.4). En pacientes que reciban antraciclinas tras el tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente de vida media prolongada como trastuzumab, puede aumentar el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad.

En pacientes en tratamiento con epirubicina, no se deben administrar vacunas de virus vivos. Se podrán administrar vacunas muertas o inactivadas aunque la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

Cimetidina incrementa el área bajo la curva (AUC) de epirubicina en un 50% por lo que deberá interrumpirse su administración durante el tratamiento con epirubicina.

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.

Un estudio demostró que cuando se administra docetaxel inmediatamente después de epirubicina, pueden incrementarse las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de epirubicina.

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

La 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.

La administración concomitante con interferón- α 2b puede producir una reducción en la semivida de eliminación terminal y en el aclaramiento total de epirubicina.

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).

Puede ocurrir un aumento de la mielosupresión, en pacientes tratados con antraciclinas y dexrazonano en combinación.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Ver sección 5.3

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos relativos al uso de epirubicina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3).

Datos experimentales en animales sugieren que la epirubicina puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. Evite el uso de epirubicina durante el primer trimestre. Los datos humanos disponibles no establecen la presencia o ausencia de anomalías congénitas importantes y abortos espontáneos relacionados con el uso de epirubicina durante el segundo y tercer trimestre. Si una mujer recibe epirubicina durante el embarazo o queda embarazada mientras está recibiendo el medicamento, se le debe advertir del potencial riesgo para el feto y considerar la posibilidad de asesoramiento genético. Ha habido informes esporádicos de hipocinesia ventricular transitoria fetal y/o neonatal, elevación transitoria de las enzimas cardíacas y de muerte fetal por presunta cardiotoxicidad inducida por antraciclinas después de la exposición en el útero a epirubicina en el segundo y/o tercer trimestre (ver sección 4.4). Monitoree al

feto y/o al recién nacido para detectar cardiotoxicidad y realice pruebas de acuerdo con los estándares locales de atención médica.

Este medicamento sólo debe administrarse durante el embarazo, si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si la epirubicina se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos, incluyendo otras antraciclinas, se excretan en la leche humana y dadas las potenciales reacciones adversas graves que epirubicina puede producir en niños lactantes, se debe advertir a las mujeres en período de lactancia que no den el pecho durante el tratamiento con epirubicina y durante al menos 7 días después de la última dosis.

Fertilidad

Epirubicina puede inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos.

Epirubicina puede causar amenorrea o menopausia prematura en mujeres premenopáusicas.

Según estudios en animales, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida de forma irreversible (ver sección 5.3).

Se recomienda encarecidamente hablar con hombres y mujeres sobre la búsqueda de asesoramiento para la preservación de la fertilidad antes del tratamiento.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento y que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 6,5 meses después de la última dosis.

Se debe advertir a los hombres en tratamiento con epirubicina que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 3,5 meses después de la última dosis.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de epirubicina sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Epirubicina puede causar episodios de náuseas y vómitos, los cuales pueden producir una alteración temporal de la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

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.

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con epirubicina, con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ 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).

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección, conjuntivitis		Sepsis*, Neumonía*		Shock séptico, celulitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, , granulocitopenia, neutropenia febril				
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica [¶] , hipersensibilidad [§]	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Apetito disminuido, Deshidratación*		Hiperuricemia*	
Trastornos oculares	Queratitis				
Trastornos cardiacos		Taquicardia ventricular, bloqueo atrioventricular, bloqueo de rama bilateral, bradicardia, Insuficiencia cardiaca congestiva ^a		Cardiotoxicidad	
Trastornos vasculares	Sofocos, Flebitis*	Hemorragia*, rubefacción	Embolismo, Tromboflebitis*, embolia arterial*		Shock*, flebosclerosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar*		Hipoxia ^o
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, estomatitis, inflamación de la mucosa, diarrea	Esofagitis, dolor gastrointestinal*, erosión gastrointestinal*, úlcera gastrointestinal	Hemorragia gastrointestinal*		Molestia abdominal, pigmentation bucal*
Trastornos de la piel y del tejido	Alopecia, toxicidad cutánea	Erupción/prurito, pigmentación ungüeval*,	Urticaria*, Eritema*		Reacción de fotosensibilidad*

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
subcutáneo		trastorno de la piel, hiperpigmentación de la piel*			
Trastornos renales y urinarios	Cromaturia ^{†*}	Polaquiuria [§]			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea			Azoospermia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar, pirexia*	Eritema en la zona de perfusión, escalofríos*	Astenia		Necrosis de tejido blando ^ε , dolor
Trastornos del sistema nervioso		Sensación de ardor [§]		Mareo	
Exploraciones complementarias	Transaminasa anormal	Fracción de eyección disminuida			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Cistitis química ^{§*}				Fenómeno de rellamada ^{Δ*}
^o Como resultado de mielosupresión [†] - incluyendo erupción cutánea, picazón, fiebre, escalofríos. por ejemplo, anomalías del ECG, arritmias, cardiomiopatía. ^a Dispea; edema, hepatomegalia, ascitis, edema pulmonar, derrames pleurales, ritmo de galope se mencionan junto con esta RA. [†] Coloración roja de la orina de 1 a 2 días después de la administración. ^ε Después de una inyección paravenosa accidental. [§] Después de la administración intravesical. ^Δ Hipersensibilidad de la piel irradiada (fenómeno de rellamada) [*] Reacciones adversas identificadas durante la post-comercialización					

Administración intravesical:

Tanto 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 (ver sección 4.4). La mayoría de estas reacciones adversas son reversibles.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Una sobredosis aguda con epirubicina provocará mielosupresión grave (principalmente leucopenia y trombocitopenia), efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis) y complicaciones cardíacas agudas. Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca tardía con antraciclinas de varios meses a años después de finalizado el tratamiento (ver sección 4.4). Se deberá monitorizar rigurosamente a los pacientes y en el caso de que aparezcan signos de insuficiencia cardíaca se aplicarán las medidas terapéuticas convencionales.

Tratamiento:

Sintomático. Epirubicina no puede ser eliminado por diálisis. El tratamiento durante este periodo consistirá en medidas de soporte adecuadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas. Antraciclinas y sustancias relacionadas. Código ATC: L01DB03.

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

La epirubicina forma un complejo con el ADN mediante la intercalación de sus anillos planares entre pares de bases de nucleótidos, con la consiguiente inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y de las proteínas. Esta intercalación desencadena la ruptura del ADN por parte de la topoisomerasa II, lo cual da lugar a la actividad citocida del medicamento. La epirubicina también inhibe la actividad de la ADN helicasa, lo cual impide la separación enzimática del ADN de doble cadena y altera la replicación y la transcripción. La epirubicina también está implicada en reacciones de oxidación/reducción mediante la generación de radicales libres citotóxicos. Se piensa que la actividad antiproliferativa y citotóxica de la epirubicina es el resultado de estos u otros posibles mecanismos.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Distribución

Después de una administración intravenosa, la epirubicina se distribuye en tejidos rápida y ampliamente. Su unión a proteínas plasmáticas (sobre todo albúmina) es del 77% y no se ve afectada por la concentración

del medicamento. La epirubicina también se concentra en los glóbulos rojos. La concentración total en sangre es aproximadamente el doble que en plasma.

Metabolismo o Biotransformación

La epirubicina se metaboliza de forma extensa y rápida en el hígado. También se metaboliza en otros órganos y células, incluyendo los glóbulos rojos. Se han identificado cuatro vías metabólicas principales:

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

El epirubicinol tiene una actividad citotóxica *in vitro* que es una décima parte de la de la epirubicina. Como los niveles plasmáticos de epirubicinol son más bajos que los del medicamento no modificado, es poco probable que alcancen concentraciones *in vivo* suficientes para producir citotoxicidad. No se ha observado actividad o toxicidad significativas de los otros metabolitos.

Eliminación

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

El medicamento no cruza la barrera hematoencefálica. Cuando Farmorubicina se administra intravesicalmente, la absorción sistémica es mínima.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Poblaciones especiales

Alteración hepática

La epirubicina se elimina tanto por metabolismo hepático como por excreción biliar y la depuración está reducida en pacientes que tienen disfunción hepática. En un estudio sobre el efecto de la disfunción hepática, se clasificó en tres grupos a pacientes con tumores sólidos. Los pacientes del Grupo 1 (n = 22) tenían valores de AST (GOT) en suero por encima del límite superior normal (mediana: 93 UI/L) y niveles normales de bilirrubina en suero (mediana: 0,5 mg/100 ml) y se les administró hidroclicloruro de epirubicina en dosis de 12,5 a 90 mg/m². Los pacientes del Grupo 2 tenían alteraciones tanto de los niveles séricos de AST (mediana: 175 UI/L) como de bilirrubina (mediana: 2,7 mg/100 ml) y fueron tratados con una dosis de hidroclicloruro de epirubicina de 25 mg/m² (n = 8). Su farmacocinética se comparó con la de los pacientes que tenían valores normales de AST y bilirrubina en suero, que recibieron hidroclicloruro de epirubicina en dosis de 12,5 a 120 mg/m². La mediana del aclaramiento plasmático de hidroclicloruro de epirubicina se redujo en comparación con la de los pacientes que tenían función hepática normal en cerca del 30% en los pacientes del Grupo 1 y en 50% en los pacientes del Grupo 2. No se han evaluado pacientes con un deterioro más grave de la función hepática (ver sección 4.3).

Alteración renal

No se observaron alteraciones significativas en la farmacocinética de hidrocloreto de epirubicina o de su metabolito principal (epirubicinol), en pacientes con creatinina sérica $< 5 \text{ mg/100 ml}$. Se ha observado una reducción del 50% en el aclaramiento plasmático, en 4 pacientes con una creatinina sérica $\geq 5 \text{ mg/100 ml}$ (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Al igual que la mayoría de los agentes antitumorales e inmunosupresores, Farmorubicina, bajo condiciones experimentales especiales, posee propiedades mutagénicas, clastogénicas y es carcinogénico en los animales de laboratorio.

Los estudios de toxicidad en animales han indicado que Farmorubicina posee un índice terapéutico mejor y unas toxicidades sistémica y cardíaca menores que doxorubicina.

Los órganos principales afectados por la toxicidad tras la administración de epirubicina a animales fueron el sistema hemolinfopoyético, el tracto gastrointestinal, la piel, el corazón, los riñones, el hígado y los órganos reproductores.

La epirubicina fue tóxica para los órganos reproductores masculinos y femeninos en los estudios con animales. En ratas macho, la administración de epirubicina produjo disminuciones en el tamaño/peso de los testículos o los epidídimos, y disminuyó la espermatogénesis. En las hembras, epirubicina causó alteraciones graves en los ovarios y útero de las ratas y atrofia uterina en ratas y perras. La epirubicina fue embriotóxica y teratogénica cuando se administró durante el período de organogénesis en ratas gestantes, y se observó una mayor incidencia de anomalías viscerales. Sin embargo, no se observaron defectos en conejos.

Se produjo toxicidad para la reproducción en animales cuando se administró epirubicina en dosis inferiores a las dosis recomendadas para humanos en función del área de superficie corporal.

La epirubicina fue genotóxica en una batería de pruebas in vitro e in vivo. Se observó un aumento en la incidencia de tumores mamarios en ratas después de dosis intravenosas únicas o repetidas de epirubicina.

Un estudio de tolerancia local en ratas y ratones mostró que la extravasación de epirubicina causa necrosis tisular.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Farmorubicina polvo: lactosa anhidra y parahidroxibenzoato de metilo (E-218).

6.2. Incompatibilidades

La epirubicina no debe mezclarse con heparina, ya que da lugar a la formación de un precipitado. Debe evitarse el contacto prolongado con cualquier solución de pH alcalino, ya que podría producir una hidrólisis del medicamento. En terapias combinadas con otros antineoplásicos no es recomendable mezclarlos en la misma jeringa.

6.3. Periodo de validez

4 años.

Tras la reconstitución del polvo, la solución obtenida se debe usar inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente con tapón de goma.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstitución del polvo liofilizado antes de la administración

Disolver el polvo de Farmorubicina 50 mg polvo para solución inyectable y para perfusión en 25 ml de solución fisiológica salina estéril o en agua para preparaciones inyectables, hasta obtener una concentración final de 2 mg/ml.

Para reducir el riesgo microbiológico se recomienda que la reconstitución se realice inmediatamente antes de su utilización.

El contenido del vial está bajo presión negativa. Para minimizar la formación de aerosol durante la reconstitución, se prestará una particular atención cuando se inserte la aguja. Debe evitarse inhalar el aerosol producido durante la reconstitución.

La porción no utilizada deberá desecharse.

Administración intravenosa

Se aconseja administrar el medicamento a través de un sistema de perfusión intravenosa (usando solución salina al 0,9%), después de comprobar que la aguja está bien insertada en la vena. Para minimizar el riesgo de trombosis o extravasación del medicamento, los tiempos de perfusión habituales oscilan entre 3 y 20 minutos, dependiendo de la dosis y del volumen de la solución a perfundir. No se recomienda la inyección en bolo debido al riesgo de extravasación, que puede producirse por aspiración de la aguja (ver sección 4.4), incluso en presencia de un retorno sanguíneo adecuado.

Administración intravesical

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.

Medidas de protección

Debido a la naturaleza tóxica del compuesto, deberán seguirse las siguientes recomendaciones de protección:

- El personal deberá estar instruido en las técnicas de reconstitución y manipulación.
- Las personas embarazadas evitarán manipular este medicamento.
- El personal que manipule epirubicina deberá llevar ropa de protección: gafas protectoras, batas, guantes y mascarillas desechables.
- Realizar la reconstitución en una zona designada para ello (preferiblemente bajo un sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo deberá protegerse mediante un papel absorbente, plastificado y desechable.
- Todo el material utilizado para la reconstitución, administración o limpieza, incluyendo los guantes, deberá disponerse en bolsas de materiales residuales de alto riesgo para su destrucción mediante incineración a alta temperatura.
- Cualquier derrame o escape deberá tratarse con solución de hipoclorito de sodio diluida (cloro al 1% disponible), preferiblemente por remojado, y posteriormente con agua.
- Todos los materiales de limpieza deberán desecharse como se ha indicado anteriormente.

- En caso de contacto con la piel, lavar bien el área afectada con agua y jabón o con solución de bicarbonato de sodio. De cualquier modo, no frotar la piel con un cepillo.
- En caso de contacto con los ojos, retirar el/los párpado/s y lavar el/los ojo/s afectado/s con abundante cantidad de agua durante 15 minutos por lo menos. Posteriormente, procurar atención médica.
- Lavar siempre las manos después de quitarse los guantes.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avda. de Europa 20B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Farmorubicina 50 mg polvo para solución inyectable y para perfusión: 57.201

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

Fecha de la primera autorización: octubre 1986
Fecha de la última renovación: mayo 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2023