



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA

### 1. NOMBRE APROBADO PARA LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA:

Epidoxo 10 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

### 2. PRINCIPIOS ACTIVOS:

a. Cada Frasco ampolla contiene:

b. Denominación Común Internacional	Cantidad	b. Denominación Común Internacional	Cantidad
Epirrubicina Clorhidrato-----	10 mg		

### 3. FORMA FARMACÉUTICA:

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Polvo liofilizado de color rojo.

### 4. DATOS CLÍNICOS:

#### • CONDICIONES DE USO

#### 4.1 Indicaciones Terapéuticas Aprobadas:

Antimitótico y citotóxico en cáncer de mama con o sin metástasis, ovario, estómago, colon, recto, páncreas, cáncer de pulmón avanzado, sarcoma de tejidos blandos, linfomas, leucemias y mieloma múltiple.

Tratamiento de tumores superficiales de vejiga in situ y post disección quirúrgica y profilaxis de recidivas.

#### 4.2 Posologías Aprobadas:

Antimitótico y citotóxico: 75 - 90 mg/m<sup>2</sup> de la superficie corporal por vía intravenosa cada 3 semanas.  
En pacientes geriátricos: 60-75 mg/m<sup>2</sup> de la superficie corporal por vía intravenosa cada 3 semanas.  
Tumores superficiales de vejiga: 50 mg administrados por instilación, una vez a la semana durante 8 semanas.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

Como profilaxis de recidiva: 50 mg administrados por instilación, una vez a la semana durante 4 semanas y posteriormente una vez al mes durante 11 meses.

Cáncer de pulmón avanzado y cáncer de mama avanzado: 75 - 120 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por vía intravenosa cada 3 semanas.

### **a. Modo de uso o Forma y Frecuencia de administración:**

Debe administrarse únicamente por vía intravenosa a través de una venoclisis: no debe suministrarse por vía intramuscular o intratecal. También puede ser administrado por vía intravesical.

Debe asegurarse que la aguja se halle perfectamente colocada en la vena; la extravasación del fármaco puede producir necrosis de los tejidos circundantes.

En el adulto, la dosis aconsejada se administra habitualmente a intervalos de 21 días según las condiciones hematomedulares.

Cuando se emplea en asociación con otros fármacos antineoplásicos, la dosis debe ser oportunamente reducida.

No es aconsejable mezclar los distintos fármacos en una misma jeringa.

Por razones de incompatibilidad química no debe mezclarse con heparina.

El producto tiene un período de validez de 48 horas una vez reconstituido y diluido en solución de Cloruro Sodio al 0,9 % o Agua para Inyectable almacenado bajo refrigeración (2°C - 8°C) y a temperatura ambiente.

### **b. Dosis Máxima Aprobada:**

### **c. En caso de insuficiencia renal:**

### **d. En caso de insuficiencia hepática:**

### **4.3 Vía de Administración:**

Vía Intravenosa e Instilación Vesical.

### **• RESTRICCIONES DE USO**

### **4.4 Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la epirrubicina.

Edad pediátrica. Lactancia.

Mielosupresión inducida por radioterapia o tratamiento previo con drogas antineoplásicas.

Pacientes con enfermedades cardíacas.

Pacientes que hayan sido tratados con dosis acumuladas máximas de otras antraciclinas.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

### 4.5 Advertencias:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase definitivamente la lactancia materna.

En el caso de toxicidad vesical local como la cistitis química, se recomienda la reducción de la dosis hasta 30 mg.

La extravasación del fármaco puede producir necrosis en el sitio de administración.

Debe evaluarse el balance riesgo/beneficio de la administración de este producto en aquellos pacientes que requieran el uso concomitante de otras drogas citotóxicas y/o radioterapia mediastinal.

En caso necesario, reducir la dosis en un 30%.

#### a. Precauciones de empleo:

Antes, durante y después del tratamiento con epirrubicina deben realizarse periódicamente controles hematológicos y de función hepática.

Debido a la lisis de las células neoplásicas, la epirrubicina puede provocar hiperuricemia, por lo que se recomienda el control de la misma.

Debe evaluarse la esfera cardiovascular con estudios electrocardiográficos y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ya que se han descrito efectos severos sobre el sistema hematopoyético y cardiotoxicidad a dosis acumulativa de 1.000 a 1.200 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

En vista que el producto se elimina un 30 a 40% por el tracto hepatobiliar, debe ajustarse la dosis en aquellos pacientes con daño hepático.

#### b. Información importante sobre algunos componentes del producto:

Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

### 4.6 Interacción con otros medicamentos:

Cimetidina: aumento de la toxicidad de la epirrubicina.

Daunorrubicina, Doxorubicina, Idarrubicina y Mitoxantrona: en pacientes tratados con dosis máximas acumulativas, aumenta el riesgo de cardiotoxicidad y efectos hepáticos, hemáticos y gastrointestinales.

Glucósidos cardiotónicos: los fármacos que pueden producir insuficiencia cardíaca, pueden precipitar la aparición de miocardiopatías.

Idarrubicina: en pacientes tratados con dosis máximas acumulativas, aumenta el riesgo de cardiotoxicidad y efectos hepáticos, hemáticos y gastrointestinales.

Metotrexato: riesgo de toxicidad incrementada de la epirubicina.

Es químicamente incompatible con la heparina sódica inyectable y también con el fluoracilo, pudiendo precipitar al mezclarse con estas drogas.

### 4.7 Otras interacciones:

### 4.8 Interferencias con pruebas de diagnóstico:

### 4.9 Embarazo:

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

Clasificación de la FDA: Droga categoría X.

#### 4.10 Lactancia:

No se administre durante la lactancia.

#### 4.11 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:

#### 4.12 Reacciones Adversas:

Cardiotoxicidad.

Gastrointestinales: náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea, anorexia.

Hematológicas: leucopenia, trombocitopenia, anemia, hiperuricemia.

Reacciones de hipersensibilidad: dermatosis.

#### 4.13 Sobredosis:

Con dosis unitarias excesivas es de esperar que se provoque degeneración aguda del miocardio en 24 horas, seguida de depresión grave de la médula ósea al cabo de 10-14 días.

Con las antraciclinas se han observado insuficiencias cardíacas retardadas, incluso seis meses después de la sobredosificación.

**Tratamiento:** El tratamiento durante el período de daño miocárdico y depresión grave de la médula ósea deberá ser de mantenimiento, aplicando medidas tales como: transfusiones de sangre y vigilancia constante.

Los pacientes deberán vigilarse cuidadosamente durante varios meses después de la sobredosis y en el caso que aparezcan signos de insuficiencia cardíaca se aplicarán las medidas convencionales.

##### a. Tratamiento Adultos:

##### b. Tratamiento Niños:

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

#### 5.1 Propiedades Farmacodinámicas:

Grupo Farmacoterapéutico: Agentes citostáticos. Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas.  
Antraciclinas y sustancias relacionadas.

Código ATC: L01DB03

Aunque se conoce que las antraciclinas pueden interferir con un número de funciones bioquímicas y biológicas en las células eucarióticas, los mecanismos precisos de la citotoxicidad de la epirrubicina y/o de las propiedades antiproliferativas no han sido completamente dilucidados.

La epirrubicina forma un complejo con el ADN por intercalación de los anillos planos entre los pares de bases de los nucleótidos, con la consecuente inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas. Tal intercalación activa la ruptura del ADN por acción de la topoisomerasa II, lo cual resulta en una



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

actividad citotóxica.

Epirrubicina también inhibe la actividad de la helicasa del ADN, previniendo la separación enzimática de la doble cadena del ADN e interfiriendo con la replicación y transcripción. Está involucrada en las reacciones de oxidación/reducción por generación de radicales libres citotóxicos. La actividad antiproliferativa y citotóxica de la epirrubicina se piensa que es debida a estos mecanismos u otros posibles mecanismos desconocidos.

La epirrubicina es citotóxica *in vitro* en una variedad de líneas celulares establecidas murinas, humanas y cultivos primarios de tumores humanos. También es activa *in vivo* contra una variedad de tumores murinos y xerografías humanas y ratones atímicos, incluyendo tumores de mama.

### 5.2 Propiedades Farmacocinéticas:

Epirrubicina tiene una farmacocinética lineal sobre una dosis de 60 – 150 mg/m<sup>2</sup> y una depuración plasmática que no se ve afectada por la duración de la infusión o programa de administración. Las concentraciones plasmáticas declinan de manera trifásica con una vida media para las fases alfa, beta y gamma de cerca de 3 minutos; 2,5 horas y 33 horas, respectivamente.

Luego de la administración intravenosa, epirrubicina es rápida y ampliamente distribuida en los tejidos. Su unión a proteínas plasmáticas, predominantemente en la albúmina, es de 77% y no se ve afectada por la concentración de la droga. También parece concentrarse en los eritrocitos; su concentración en la sangre total es aproximadamente el doble que en la del plasma.

Epirrubicina es amplia y rápidamente metabolizada por el hígado y también por otros órganos y células, incluyendo los eritrocitos. Son cuatro rutas metabólicas principales:

1. Reducción del keto-grupo C-13, con la formación del (S)13-dihidro derivado epirubicinol;
2. Conjugación de la droga sin cambios y el epirubicinol con ácido glucurónico;
3. Pérdida de la mitad amino azúcar, a través de un proceso hidrolítico con la formación de deoxirubicina y dosorubicinol aglicona; y
4. Pérdida de la mitad amino azúcar a través de un proceso redox con la formación de 7-deoxy-doxorubicina aglicona y 7-deoxy-doxorubicinol aglicona.

Epirubicinol tiene un décimo de la actividad citotóxica de epirrubicina *in vitro*. Como los niveles plasmáticos de epirubicinol son menores que aquellos niveles de la droga sin cambios, es improbable que *in vivo*, alcance concentraciones plasmáticas suficientes para citotoxicidad. Ninguna actividad o toxicidad significativa ha sido reportada para los otros metabolitos.

La epirrubicina y su principal metabolito son eliminados a través de excreción biliar y menos extensamente por excreción urinaria. Datos de balance de masa de un paciente, encontraron cerca de un 60% de la radioactividad en las heces (34%) y orina (27%). Estos datos son consistentes con aquellos de tres pacientes con obstrucción extrahepática y drenaje percutáneo, en quienes aproximadamente el 35% y el 20% de la dosis administrada fueron recuperadas como epirrubicina y su principal metabolito en la bilis y orina, respectivamente, en los 4 días luego del tratamiento.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Edad: un análisis poblacional de los datos de plasmas de 36 pacientes con cáncer (13 hombres y 23 mujeres de 20 a 73 años) mostró que la edad afecta la depuración de epirrubicina en pacientes femeninos. La depuración plasmática predicha en una paciente femenina de 70 años fue cerca del 35% más baja que aquella para una mujer de 25 años. Un número insuficiente de hombres mayores de 50 años fueron incluidos en el estudio para dibujar conclusiones sobre las alteraciones relacionadas con la edad en la depuración en hombres. Aunque una baja dosis de inicio de epirrubicina no parece ser



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

necesaria en pacientes mujeres mayores y no fue usado en estudios clínicos, cuidados particulares deberían ser tomados en el monitoreo de toxicidad cuando la epirrubicina es administrada a mujeres de más de 70 años de edad.

Género: en pacientes  $\leq 50$  años, los valores de depuración promedio, en pacientes adultos hombres y mujeres, fueron similares. La depuración de epirrubicina disminuye en mujeres mayores.

Pacientes pediátricos: la farmacocinética de epirrubicina no ha sido evaluada en este grupo etario.

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

Daño hepático: La epirrubicina es eliminada tanto por metabolismo hepático como por excreción renal y la depuración está reducida en pacientes con disfunción hepática.

Daño renal: Ninguna alteración significativa en la farmacocinética de la epirrubicina o su principal metabolito, epirubicinol, se han observado en pacientes con creatinina sérica  $<5$  mg/dL. Una reducción del 50% en la depuración plasmática fue reportada en cuatro pacientes con creatinina sérica  $\geq 5$  mg/dL. Los pacientes en diálisis no han sido estudiados.

### 5.3 Datos Preclínicos sobre seguridad:

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS:

### 6.1 Lista cualitativa de Excipientes:

Manitol

Lactosa Monohidrato

Disolvente: Agua para Inyectable

### 6.2 Incompatibilidades:

Es químicamente incompatible con la heparina sódica inyectable y también con el fluoracilo, pudiendo precipitar al mezclarse con estas drogas.

### 6.3 Periodo de Validez Aprobado:

24 Meses

### 6.4 Precauciones Especiales de Conservación:

El producto tiene un período de validez de 48 horas una vez reconstituido y diluido en solución de Cloruro de Sodio al 0,9 % o Agua para Inyectable, almacenado bajo refrigeración ( $2^{\circ}\text{C}$  -  $8^{\circ}\text{C}$ ) y a temperatura ambiente.

### 6.5 Sistema Envase Cierre:

Frasco ampolla de vidrio incoloro con tapón de Teflonado, precinto de aluminio y retapa de



**Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"**

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

plástico azul tipo Flip-Off

**a. Medida Dispensadora:**

**b. Uso correcto de la Medida Dispensadora:**

**6.6 Presentaciones Aprobadas:**

1, 2 y/o 3 frasco ampollas.

**a. Muestras Medicas Aprobadas:**

**6.7 Conservación:**

Consérvese en un lugar fresco y seco, a temperatura inferior a 30°C.

**6.8 Tipo de Dispensación:**

Venta con prescripción facultativa

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

Laboratorio LKM S.A. Av. Cordoba 4694, de la Ciudad de Buenos Aires, República de Argentina  
Teléfono: + 54114896100 Fax: + 5411 47723788

**8. REPRESENTANTE:**

Laboratorios Leti, S.A.V. Zona Industrial del Este, Avenida 2, Edif Leti. Guarenas - Edo. Miranda.  
Código postal 1220. Teléfonos (0058-0212) 360-2455 / 361-4045. RIF J-00021500-6

**9. FABRICANTE:**

Laboratorio LKM S.A. Av. Cordoba 4694, de la Ciudad de Buenos Aires, República de Argentina  
Teléfono: + 54114896100 Fax: + 5411 47723788

**10. FABRICANTE ENVASADOR:**

**11. PROPIETARIO:**

Laboratorio LKM S.A. Av. Cordoba 4694, de la Ciudad de Buenos Aires, República de Argentina  
Teléfono: + 54114896100 Fax: + 5411 47723788

**12. NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO:**

E.F. 36.184



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

**13. FECHA DE AUTIZACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO:**

01-06-07

**14. FECHA DE LA RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO:**

**15. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:**

30-07-07