



19839/26092016

19841/26092016

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FARMORUBICINA[®] Solución inyectable 50 mg/25 ml
FARMORUBICINA[®] Solución inyectable 10 mg/5 ml
(Epirubicina Clorhidrato)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FARMORUBICINA[®] SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/5 mL
FARMORUBICINA[®] SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/25 mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 25 ml contiene:

Epirubicina clorhidrato 50 mg

Excipientes c.s.p.

Cada frasco ampolla de 5 ml contiene:

Epirubicina clorhidrato 10 mg

Excipientes c.s.p.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución estéril para inyección

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Farmorubicina tiene la capacidad de inducir respuestas útiles en un amplio espectro de enfermedades neoplásicas, como carcinoma de mama, linfomas malignos, sarcomas de partes blandas, carcinoma gástrico, carcinoma de hígado, páncreas, recto sigmoideo, carcinomas cervicofaciales, carcinoma pulmonar, carcinoma ovárico y leucemias.

Altas dosis de Farmorubicina pueden ser empleadas en el tratamiento de Cáncer de Mama. Se han obtenido resultados positivos con Farmorubicina administrada por vía intravesical en el tratamiento de tumores vesicales superficiales, células de transición (carcinoma in situ), y en la profilaxis de recidivas después de la resección transuretral.

4.2. Posología y vía de administración

Administración intravenosa

Cuando la Farmorubicina se emplea como único fármaco antitumoral, la dosis aconsejada para adultos es de 60-90 mg/m² de superficie corporal administrada mediante inyección intravenosa en 3-5 minutos a intervalos de 21 días siempre que lo permita la condición



19839/26092016

19841/26092016

hematomedular. Las dosis inferiores ($60-75 \text{ mg/m}^2$) se recomiendan en los pacientes con reservas medulares reducidas, debido a tratamientos precedentes quimio y/o radioterápicos, edad avanzada o infiltración neoplásica medular. La dosis total por ciclo puede fraccionarse en 2-3 días consecutivos. Si se usa asociada a otros fármacos antitumorales, las dosis pueden reducirse de modo adecuado. Dado que la más importante vía de eliminación del fármaco es el sistema hepatobiliar, es conveniente reducir la dosis en aquellos pacientes cuya función hepática sufra alguna alteración, con el fin de evitar un aumento de la toxicidad global.

Las dosis recomendadas en el tratamiento del Cáncer de Mama son de 135 mg/m^2 (cuando es empleada como único agente terapéutico) o 120 mg/m^2 de superficie corporal (cuando es empleada en el tratamiento combinado) cada 3 a 4 semanas. En el tratamiento de pacientes en etapas iniciales de cáncer de mama con nodos linfáticos positivos, las dosis recomendadas van desde los 100 a 120 mg/m^2 de superficie corporal cada 3 a 4 semanas.

En líneas generales, cuando los niveles hemáticos de la bilirrubina estén comprendidos entre 1,4-3 mg/100 ml y de la retención de la bromosulfoftaleína (BSF) sea del 9-15%, se recomienda administrar la mitad de las dosis.

Si los valores de la bilirrubina y de la retención del BSF son más elevados todavía, conviene administrar tan sólo la cuarta parte de una dosis normal.

Un compromiso moderado de la función renal no parece motivo suficiente para modificar la dosis recomendada, teniendo en cuenta que la excreción de Farmorubicina por vía renal es escasa.

Administración Intravesical

En el tratamiento de carcinomas papilares la dosis recomendada son 50 mg administrados por instilación una vez a la semana durante un período de 8 semanas.

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

En el tratamiento de carcinoma in situ la dosis puede aumentarse a 80 mg dependiendo de la tolerancia del individuo.

Como profilaxis de recidivas después de la resección transuretral la dosis recomendada es de 50 mg administrada por instilación una vez a la semana, durante 4 semanas, y posteriormente una vez al mes durante 11 meses.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la epirubicina o cualquier otro componente del producto, otras antraciclinas, o antracenodionas.

– Uso intravenoso:

- mielosupresión persistente
 - insuficiencia hepática aguda
 - miocardiopatía¹⁴³
 - infarto de miocardio reciente
 - arritmias graves
 - tratamientos previos con dosis máximas acumulativas de epirubicina clorhidrato y/u otros antraciclinas y antracenedionas (vea la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**)
- Uso intravesical:
- infecciones del tracto urinario
 - inflamación de la vejiga
 - hematuria¹⁴⁰

4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso

General. La epirubicina debe administrarse únicamente bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de la terapia citotóxica.

Los pacientes deben recuperarse de toxicidades agudas (tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia, e infecciones generalizadas) de tratamiento citotóxico previo antes de comenzar el tratamiento con epirubicina.

Mientras que el tratamiento con altas dosis de epirubicina clorhidrato (por ejemplo, ≥ 90 mg/m² cada 3 a 4 semanas) causa efectos adversos generalmente similares a los observados a la dosis estándar (<90 mg/m² cada 3 a 4 semanas), la gravedad de la neutropenia y estomatitis/mucositis puede ser aumentada. El tratamiento con dosis altas de epirubicina clorhidrato requiere una atención especial para posibles complicaciones clínicas debidas a la mielosupresión.

Función cardíaca. La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclina que se puede manifestar por eventos tempranos (por ejemplo, agudos) o tardíos (por ejemplo, retrasado).

Eventos tempranos (por ejemplo agudos). La cardiotoxicidad temprana de epirubicina se compone principalmente de taquicardia sinusal y/o anormalidades en el electrocardiograma (ECG) tales como cambios no específicos en el intervalo ST-T. También se han reportado taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular y bradicardia, así como auriculoventriculares y bloqueo de rama. Estos efectos no suelen predecir el desarrollo posterior de cardiotoxicidad retardada, rara vez son de importancia clínica, y no son generalmente una consideración para la interrupción del tratamiento de epirubicina.

Eventos tardíos (por ejemplo, retrasados). La cardiotoxicidad retardada generalmente se desarrolla posteriormente en el curso de la terapia con epirubicina o dentro de 2 a 3 meses después de la finalización del tratamiento, pero se han informado también eventos tardíos (varios meses o años después de la finalización del tratamiento). La miocardiopatía retrasada se manifiesta por disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), tales como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. El CHF potencialmente mortal es la forma más grave de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa el acumulado de toxicidad limitante de dosis del fármaco.

El riesgo de desarrollar CHF aumenta rápidamente con el aumento de dosis totales acumulativas de epirubicina clorhidrato en exceso de 900 mg/m^2 , esta dosis acumulativa sólo debe superarse con extrema precaución (vea la sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas**)^{91, 132}.

La función cardíaca debe ser evaluada antes de que los pacientes sean sometidos al tratamiento con epirubicina y deben ser monitoreados durante todo el tratamiento para minimizar el riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca severa. El riesgo puede ser disminuido a través de un seguimiento regular del LVEF durante el curso del tratamiento con la interrupción inmediata de la epirubicina al primer signo de deterioro de la función. El método cuantitativo adecuado para la evaluación repetida de la función cardíaca (evaluación de LVEF) incluye angiografía con radionúclidos de múltiples entradas (MUGA) o ecocardiografía (ECO). Se recomienda una evaluación cardíaca basal con un ECG y, o bien una tomografía MUGA o una ECO, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad. Se deben realizar determinaciones de la LVEF mediante repetidas MUGA o ECO, particularmente con altas dosis acumulativas de antraciclinas. La técnica utilizada para la evaluación debe ser consistente en todo el seguimiento.

Dado el riesgo de cardiomiopatía, una dosis acumulativa de 900 mg/m^2 de epirubicina clorhidrato debe superarse sólo con extrema precaución.

Los factores de riesgo de toxicidad cardíaca incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante a la zona del mediastino/pericardio, la terapia previa con otras antraciclinas o antracenedionas y el uso concomitante de otros fármacos con la capacidad de suprimir la contractilidad cardíaca o fármacos cardiotoxicos (por ejemplo, el trastuzumab). Las antraciclinas incluyendo epirubicina no deben administrarse en combinación con otros agentes cardiotoxicos a menos que la función cardíaca del paciente se vigile de cerca (vea la sección **4.5 Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción**). Los pacientes tratados con antraciclinas después de suspender el tratamiento con otros agentes cardiotoxicos, especialmente aquellos con vidas medias largas como el trastuzumab, también pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media informada del trastuzumab es aproximadamente de 28 - 38 días y puede persistir en la circulación durante un máximo de 27 semanas. Por lo tanto, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclinas hasta 27 semanas después de dejar



19839/26092016

19841/26092016

trastuzumab cuando sea posible. Si se utilizan antraciclinas antes de este tiempo, se recomienda el monitoreo cuidadoso de la función cardíaca ^{141,144}.

El monitoreo de la función cardíaca debe ser particularmente estricto en pacientes que reciben altas dosis acumulativas y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, la cardiotoxicidad con epirubicina puede ocurrir a dosis más bajas acumulativas haya o no factores de riesgo cardíacos ^{91,132}.

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

Toxicidad hematológica. Al igual que con otros agentes citotóxicos, la epirubicina puede producir mielosupresión. Los perfiles hematológicos deben ser evaluados antes y durante cada ciclo de terapia con epirubicina, incluyendo conteos de glóbulos blancos diferenciales (WBC). Una leucopenia reversible de dosis dependiente y/o granulocitopenia (neutropenia) es la manifestación predominante de la toxicidad hematológica de la epirubicina y es la toxicidad aguda de dosis limitante más común de este fármaco. La leucopenia y neutropenia son generalmente más graves con programas de dosis altas, alcanzando el nadir en la mayoría de los casos entre 10 y 14 días después de la administración del fármaco, la que es normalmente transitoria con los recuentos de WBC/neutrófilos volviendo a valores normales en la mayoría de los casos para el día 21. También se pueden producir trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión severa incluyen fiebre, infección, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia secundaria. Se ha informado leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo epirubicina ¹³³. La leucemia secundaria es más común cuando estos fármacos se administran en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN, cuando los pacientes han sido fuertemente pre-tratados con fármacos citotóxicos, o cuando las dosis de las antraciclinas se han intensificado. Estas leucemias pueden tener un período de 1 a 3 años de latencia. (vea la sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas**).

Gastrointestinal. La epirubicina es emetógena. La mucositis/estomatitis generalmente aparece poco después de la administración del fármaco y, si es grave, puede progresar en pocos días a ulceraciones de la mucosa. La mayoría de los pacientes se recuperan de este evento adverso para la tercera semana de tratamiento.

Función hepática. La principal vía de eliminación de la epirubicina es el sistema hepatobiliar. La bilirrubina sérica total y los niveles AST deben ser evaluados antes y durante el tratamiento con epirubicina. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina o AST pueden experimentar una eliminación más lenta del fármaco con un aumento en la toxicidad general. Se recomiendan dosis más bajas en estos pacientes (vea las secciones **4.2 Posología y vía de administración** y **5.2 Propiedades farmacocinéticas, Farmacocinética en poblaciones especiales**). Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben recibir epirubicina (vea la Sección **4.3 Contraindicaciones**) ^{100,101}.



19839/26092016

19841/26092016

Función renal. Se debe evaluar la creatinina sérica antes y durante la terapia. Se requiere ajuste de dosis en pacientes con creatinina sérica > 5 mg/dl (vea la sección **4.2 Posología y vía de administración**)^{100,102}.

Efectos en el lugar de la inyección. La fleboesclerosis puede resultar de una inyección en un vaso pequeño o de inyecciones repetidas en la misma vena. Seguir los procedimientos de administración recomendados podría minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el sitio de inyección (vea la sección **4.2 Posología y vía de administración**).

Extravasación. La extravasación de epirubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones tisulares graves (vesicación, celulitis severa) y necrosis. En caso de signos o síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de epirubicina, la infusión del fármaco debe interrumpirse inmediatamente.

Otros. Al igual que con otros agentes citotóxicos, tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolia pulmonar (en algunos casos mortales), han sido coincidentemente informados con el uso de epirubicina¹⁰³.

Síndrome de lisis tumoral. La epirubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del catabolismo extenso de las purinas que acompaña la lisis inducida por el fármaco de las células neoplásicas (síndrome de lisis tumoral). Después del tratamiento inicial se deben evaluar los niveles sanguíneos de ácido úrico, fosfato de calcio, potasio, y creatinina. La hidratación, alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia puede minimizar las complicaciones potenciales del síndrome de lisis tumoral.

Efectos inmunosupresores/aumento de la susceptibilidad a las infecciones. La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos incluyendo epirubicina, puede dar lugar a infecciones graves o mortales. La vacunación con una vacuna viva debe evitarse en los pacientes que están recibiendo epirubicina. Las vacunas muertas o inactivadas pueden ser administradas, sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida¹⁴².

Advertencias y precauciones adicionales para otras vías de administración

Vía intravesical. La administración de epirubicina puede producir síntomas de cistitis química (como disuria, poliuria, nicturia, estranguria, hematuria, molestias en la vejiga, necrosis de la pared de la vejiga) y constricción de la vejiga. Se requiere especial atención para los problemas de cateterización (por ejemplo, obstrucción ureteral debido a tumores intravesicales masivos).

Vía intra-arterial. La administración intra-arterial de epirubicina (embolización arterial transcáteter para las terapias localizadas o regional del carcinoma hepatocelular primario o metástasis hepáticas) puede producir (además de la toxicidad sistémica cualitativamente similar a la observada después de la administración intravenosa de la epirubicina) eventos localizados o regionales que incluyen úlcera gastroduodenal (probablemente debido al



19839/26092016

19841/26092016

reflujo de los fármacos en la arteria gástrica) y el estrechamiento de los conductos biliares debido a la colangitis esclerosante inducida por fármacos. Esta vía de administración puede llevar a la necrosis generalizada del tejido perfundido.

4.5. Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

La epirubicina se utiliza principalmente en combinación con otros fármacos citotóxicos. La toxicidad aditiva puede ocurrir especialmente en lo que respecta a la médula ósea/efectos hematológicos y gastrointestinales (vea la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**). El uso de epirubicina en la quimioterapia de combinación con otros fármacos potencialmente cardiotoxicos, así como el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (por ejemplo, bloqueadores de los canales de calcio), requiere una supervisión de la función cardíaca durante el tratamiento.

La epirubicina es extensamente metabolizada por el hígado ¹³⁴. Los cambios en la función hepática inducidos por tratamientos concomitantes pueden afectar el metabolismo, la farmacocinética, la eficacia terapéutica y/o toxicidad de la epirubicina (vea la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

La cimetidina aumentó el ABC de la epirubicina en un 50% y debe interrumpirse durante el tratamiento con epirubicina ¹⁰⁴.

Cuando se administra antes de la epirubicina, el paclitaxel puede causar aumento de las concentraciones plasmáticas de la epirubicina no modificada y sus metabolitos, siendo este último, sin embargo, ni tóxico ni activo. La coadministración de paclitaxel o docetaxel no afecta a la farmacocinética de epirubicina cuando la epirubicina se administra antes del taxano ¹³⁵.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

(vea la sección 5.3 Datos preclínicos de seguridad)

Deterioro de la fertilidad

La epirubicina, podría inducir daño cromosómico en espermatozoides humanos. Los hombres que reciben tratamiento con epirubicina deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

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

Embarazo

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de evitar el embarazo durante el tratamiento y deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces. ¹⁴³



19839/26092016

19841/26092016

Los datos experimentales en animales sugieren que la epirubicina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada⁹²⁻⁹⁹. Si la epirubicina se utiliza durante el embarazo, o si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, se le debe informar sobre el riesgo potencial al feto.

No hay estudios en mujeres embarazadas. La epirubicina debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si la epirubicina se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos, incluyendo otras antraciclinas, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes de la epirubicina, las madres deben suspender la lactancia antes de tomar este medicamento.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

El efecto de la epirubicina sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas no se ha evaluado sistemáticamente.

4.8. Efectos Indeseables

Se ha realizado un gran número de ensayos clínicos con epirubicina, administrado en dosis convencionales y dosis altas en diferentes indicaciones. A continuación se enumeran graves eventos adversos relacionados con el fármaco durante ensayos clínicos. También se incluyen datos de la vigilancia posterior a la comercialización.

Tabla 1: Frecuencias numéricas y de RAM ordenadas en forma decreciente según su frecuencia dentro de cada clasificación por órganos y sistemas.¹⁴⁵

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término de RAM	Frecuencia n/N (%)
Infecciones e infestaciones	Infección*	26,11%
	Conjuntivitis	14,84%
	Neumonía* ¹⁴³	0,23%
	Sepsis	0,16%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)	Leucemia mielógena aguda	0,80%
	Leucemia linfocítica aguda	0,36%
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Anemia	99,30%
	Leucopenia ¹⁴³	97,20%
	Trombocitopenia	97,20%
	Neutropenia	95,80%
	Neutropenia febril	9,09%
Trastornos del sistema inmune	Reacción anafiláctica*	Desconocida
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	2,90%
	Deshidratación*	0,23%
	Hiperuricemia* ¹⁴³	Desconocida

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término de RAM	Frecuencia n/N (%)	
Trastornos oculares	Queratitis	14,84%	
Trastornos cardíacos	Taquicardia ventricular	1,45%	
	Bloqueo auriculoventricular	1,45%	
	Bloqueo de rama	1,45%	
	Bradicardia ¹⁴³	1,45%	
	Insuficiencia cardiaca congestiva	1,17%	
Trastornos vasculares	Sofocos	38,87%	
	Flebitis*	10,72%	
	Hemorragia*	2,56%	
	Rubefacción*	1,93%	
	Embolia ¹⁴³	0,70%	
	Embolia arterial*	0,48%	
	Tromboflebitis* ¹⁴³	0,46%	
	Shock*	Desconocida	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar* ¹⁴³	0,70%	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	92,42%	
	Vómitos	92,42%	
	Estomatitis	58,55%	
	Mucositis	44,99%	
	Diarrea	24,84%	
	Dolor gastrointestinal*	2,10%	
	Erosión gastrointestinal*	1,45%	
	Úlcera gastrointestinal*	1,45%	
	Hemorragia gastrointestinal	0,48%	
	Malestar abdominal	Desconocida	
	Pigmentación bucal* ¹⁴³	Desconocida	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	95,48%
		Toxicidad cutánea	19,52%
Erupción/prurito		8,87%	
Hiperpigmentación de la piel*		8,40%	
Trastorno cutáneo		4,68%	
Pigmentación de las uñas*		3,50%	
Urticaria*		0,42%	
Eritema*		0,23%	
Fotosensibilidad*		Desconocida	
Trastornos renales y urinarios		Cromaturia* [†]	Desconocida
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	Amenorrea	71,77%	
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración	Malestar general	40,09%	
	Pirexia*	26,11%	
	Escalofríos*	2,10%	
	Astenia	0,84%	
Pruebas complementarias	Transaminasas anormales	95,57%	
	Disminución de la fracción de eyección	5,45%	
Lesiones, intoxicación y complicaciones en el procedimiento	Cistitis química* ^{§143}	31,98%	
	Fenómeno de recuerdo* ^Δ	Desconocida	

*RAM identificada después de la comercialización.
[†] Color rojo de la orina durante 1 a 2 días después de la administración.



19839/26092016

19841/26092016

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término de RAM	Frecuencia n/N (%)
§ Después de la administración intravesical.		
^ Hipersensibilidad de la piel irradiada (reacción de recuerdo de radiación).		

4.9. Sobredosis

La sobredosis aguda con epirubicina dará lugar a mielosupresión grave (principalmente leucopenia y trombocitopenia), efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis) y complicaciones cardíacas agudas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas^{136,137}

La epirubicina es un agente citotóxico de antraciclina. Aunque se sabe que las antraciclina pueden interferir con una serie de funciones bioquímicas y biológicas dentro de las células eucariotas, los mecanismos citotóxicos precisos de la epirubicina y/o propiedades antiproliferativas no se han dilucidado completamente.

La epirubicina forma un complejo con el ADN por intercalación de sus anillos planares entre pares de bases de nucleótidos, con la consiguiente inhibición del ácido nucleico (ADN y ARN) y la síntesis de proteínas. Tal intercalación provoca la escisión de ADN por la topoisomerasa II, lo que resulta en la actividad citocida. La epirubicina también inhibe la actividad de la helicasa ADN, evitando la separación enzimática de ADN de doble cadena e interfiriendo con la replicación y transcripción. La epirubicina también participa en reacciones de oxidación/reducción mediante la generación de radicales libres citotóxicos. Se cree que la actividad antiproliferativa y citotóxica de la epirubicina resulta de estos u otros mecanismos posibles.

La epirubicina es citotóxica *in vitro* para una variedad de murinos y líneas celulares humanas y cultivos primarios de tumores humanos. También es activa *in vivo* contra una variedad de tumores murinos y xenoinjertos humanos en ratones atímicos, incluidos tumores de mama.

5.2. Propiedades farmacocinéticas^{136,137}

La farmacocinética de epirubicina clorhidrato es lineal sobre el intervalo de dosis de 60 a 150 mg/m² y el aclaramiento plasmático no se ve afectado por la duración de la infusión o el esquema de administración.

Distribución. Tras la administración intravenosa, la epirubicina es rápida y ampliamente distribuida en los tejidos. La unión de la epirubicina a las proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, es de aproximadamente 77% y no es afectado por la concentración del fármaco. La epirubicina también parece concentrarse en los glóbulos rojos de la sangre, las concentraciones de sangre total son aproximadamente el doble de las de plasma.

Metabolismo ¹³⁴. La epirubicina es extensa y rápidamente metabolizada por el hígado y también es metabolizada por otros órganos y células, incluyendo glóbulos rojos de la sangre. Se han identificado cuatro vías metabólicas principales:

- (1) reducción del grupo-ceto C-13 con la formación del 13 (S)-dihidro derivado, epirubicinol;
- (2) la conjugación de ambos, el fármaco inalterado y epirubicinol con ácido glucurónico;
- (3) la pérdida de la fracción de azúcar amino a través de un proceso hidrolítico con la formación de doxorubicina y agliconas doxorubicinol; y
- (4) la pérdida de la fracción de azúcar amino a través de un proceso redox con la formación de la aglicona 7-desoxi-doxorubicina y aglicona 7-desoxi-doxorubicinol. El epirubicinol tiene actividad citotóxica in vitro de una décima parte de la epirubicina. Como los niveles plasmáticos de epirubicinol son más bajos que los del fármaco inalterado, es poco probable que alcance concentraciones in vivo suficientes para la citotoxicidad. No se ha informado ninguna actividad significativa o toxicidad para los otros metabolitos.

Excreción. La epirubicina y sus principales metabolitos son eliminados a través de la excreción biliar y, en menor medida, por la excreción urinaria. Los datos del balance de masa de 1 paciente encontraron aproximadamente un 60% de la dosis total de sustancias radiactivas en las heces (34%) y orina (27%). Estos datos son consistentes con los de 3 pacientes con obstrucción extrahepática y drenaje percutáneo, en los cuales se han recuperado aproximadamente 35% y 20% de la dosis administrada como la epirubicina o sus principales metabolitos en la bilis y la orina, respectivamente, en los 4 días después del tratamiento.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática. La epirubicina se elimina por metabolismo hepático y excreción biliar y el aclaramiento se reduce en pacientes con disfunción hepática. En un estudio del efecto de la disfunción hepática, los pacientes con tumores sólidos se clasificaron en 3 grupos. Los pacientes del grupo 1 (n=22) tenían niveles séricos de AST (SGOT) por encima del límite superior normal (mediana: 93 IU/L) y niveles de bilirrubina séricos normales (mediana: 0,5 mg/dl) y se les dio dosis de epirubicina clorhidrato entre 12,5 y 90 mg/m². Los pacientes del grupo 2 presentaron alteraciones en las concentraciones séricas de AST (mediana: 175 IU/L) y niveles de bilirrubina (mediana: 2,7 mg/dl) y se trataron con una dosis de epirubicina clorhidrato del 25 mg/m² (n = 8). Sus farmacocinéticas se compararon con los de los pacientes con niveles normales de AST en suero y valores de bilirrubina, que recibieron dosis de epirubicina clorhidrato del 12,5 a 120 mg/m². El aclaramiento plasmático medio de la epirubicina clorhidrato se redujo en comparación con



19839/26092016

19841/26092016

los pacientes con función hepática normal en un 30% en los pacientes del grupo 1 y en un 50% en los pacientes del grupo 2. Los pacientes con insuficiencia hepática más grave no se han evaluado ^{100,101} (vea las secciones **4.2 Posología y vía de administración** y **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Insuficiencia renal. No se han observado alteraciones significativas en la farmacocinética de epirubicina clorhidrato o su metabolito principal, epirubicinol, en pacientes con creatinina sérica <5 mg/dl. Una reducción del 50% en el aclaramiento de plasma se informó en cuatro pacientes con creatinina sérica ≥ 5 mg/dl ^{100,102} (vea las secciones **4.2 Posología y vía de administración** y **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**). No se han estudiado pacientes en diálisis.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

La epirubicina es mutagénico, clastogénico y carcinogénicos en animales ^{92-99,136,137}.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Ácido clorhídrico, agua para inyectables, cloruro de sodio, c.s.

6.2. Incompatibilidades

La epirubicina no debe ser mezclada con otros medicamentos. Debe evitarse el contacto con cualquier solución de un pH alcalino, ya que resultará en la hidrólisis de la epirubicina. La epirubicina no debe ser mezclada con heparina debido a la incompatibilidad química que puede conducir a la precipitación.

6.3. Vida Útil

36 meses

6.4. Precauciones Especiales para el almacenamiento

Solución lista para usar para inyección, almacenada entre 2°C y 8°C

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Estuche de cartulina impreso que contiene frasco ampolla de polipropileno, con tapón de goma y sello de aluminio con un disco de polipropileno etiquetado, o estuche de cartulina impreso que contiene frasco ampolla de vidrio incoloro tipo 3, tapón de clorobutilo y sello de aluminio con un disco de polipropileno etiquetado (x 25 ml y x 5 ml).

6.6. Instrucciones para uso/manejo



19839/26092016

19841/26092016

Precauciones especiales de eliminación y otra manipulación

Medidas de protección. Las recomendaciones de protección siguientes se dan debido a la naturaleza tóxica del compuesto:

- El personal debe estar capacitado para realizar correctamente la técnica de manipulación;
- Las mujeres embarazadas del personal no deben trabajar con este fármaco;
- El personal que manipula la epirubicina debe usar equipo de protección: gafas, túnicas, guantes desechables y máscaras;
- Un área designada deberá ser definida para la manipulación (preferiblemente bajo un sistema de flujo laminar), la superficie de trabajo debe estar protegida por plástico y papel absorbente;
- Todos los elementos utilizados para la manipulación, la administración o la limpieza, incluyendo guantes, deben colocarse en bolsas de residuo de alto riesgo para su incineración a alta temperatura.
- Los derrames o fugas deben ser tratados con hipoclorito de sodio diluido (1% de cloro disponible), preferiblemente por inmersión, y después con agua;
- Todos los materiales de limpieza deben ser eliminados como se ha indicado anteriormente;
- En caso de contacto con la piel, lavar bien el área afectada con jabón y agua o con una solución de bicarbonato de sodio. Sin embargo, no desgastar la piel mediante el uso de un cepillo.
- En caso de contacto con los ojos, sostener la parte posterior del párpado del ojo afectado(s) y enjuagar con abundante agua por lo menos 15 minutos. Después debe ser evaluado por un médico.
- Lávese siempre las manos después de quitarse los guantes.

Documento referencia utilizado para la actualización: CDS versión 8.0

Pfizer Chile S.A.

Departamento Médico

Cerro El Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.

Fono: 2-22412035



REFERENCIAS

1. Rajala P, et al. Transurethral resection with perioperative instillation on interferon-alpha or epirubicin for the prophylaxis of recurrent primary superficial bladder cancer: a prospective randomized multicenter study--Finnbladder III. *J Urol* 161(4), 1133-1135, 1999.
2. Melekos MD, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin in the prophylaxis of recurrent and/or multiple superficial bladder tumours. *Oncology* 53(4):281-288, 1996.
3. Raitanen MP, Lukkarinen O. A controlled study of intravesical epirubicin with or without alpha 2b-interferon as prophylaxis for recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Finnish multicentre study group. *Br J Urol* 76(6):697-701, 1995.
4. Oosterlinck W, et al. A prospective European organization for research and treatment of cancer genitourinary group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage TA, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 149(4):749-752, 1993.
5. Wils J. et al. Multicenter, international, randomised phase III study comparing epirubicin plus tamoxifen with alone in postmenopausal women with node positive early breast cancer (Document 9650308). *Wils JA Epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone in node-positive postmenopausal patients with breast cancer: a randomized trial of the international collaborative cancer group. J Clin Oncol* 17(7):1988-1998, 1999.
6. Deleted in CDS revision dated October 18, 2005.
7. Di Leo, et al. CMF or anthracycline-based adjuvant chemotherapy for node-positive (N+) breast cancer (BC) patients (PTS): 4 year results of a Belgian randomised clinical trial with predictive markers analysis. *Pros ASCO*. Vol 18,0 No. 258, 1999.
8. Fumoleau P, et al. Better outcome of premenopausal node-positive (N+) breast cancer patients (pts) treated with 6 cycles vs 3 cycles of adjuvant chemotherapy: eight year follow-up results of FASG 01. *Proc ASCO*, Vol 18, No. 252, 1999.



19839/26092016

19841/26092016

9. Mouridsen HT, et al. Adjuvant anthracycline in breast cancer. Improved outcome in premenopausal patients following substitution of methotrexate in the CMF combination with epirubicin. Proc ASCO, Vol 18. No. 254, 1999.
10. Bonnetterre J, et al. Results of a randomized trial of adjuvant chemotherapy with FEC50 vs FEC 100 in high risk node-positive breast cancer patients. Proc ASCO Vol 17, No. 473, 1998.
11. Coombes RC, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. The international collaborative cancer group. J Clin Oncol 14(1):35-45, 1996.
12. Lopez M, et al. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 16(1):86-92, 1998.
13. Blackstein M. et al. Epirubicin high dose versus conventional dose in metastatic breast cancer: A randomised study in women after CMF failure (Document 9650082)
14. Focan C. et al. Dose response relationship of an epirubicin based first line chemotherapy for advanced breast cancer. A prospective randomised phase III trial. (Document 9650083) *Focan C. et al. Dose response relationship of an epirubicin based first line chemotherapy for advanced breast cancer. A prospective randomised phase III trial. J Clin Oncol 11(7):253-1263, 1993.*
15. French Epirubicin Study Group. A prospective randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, fluorouracil, and either doxorubicin or epirubicin. J Clin Oncol 6(4):679-688, 1988.
16. Italian Multicentre Breast Study with Epirubicin. Phase III randomized study of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide v fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in advanced breast cancer: an Italian multicentre trial. J Clin Oncol 6(6):976-982, 1988.



19839/26092016

19841/26092016

17. Perez DJ, et al. A randomized comparison of single-agent doxorubicin and epirubicin as first-line cytotoxic therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 9(12):2148-2152, 1991.
18. Habeshaw T, et al. Epirubicin at two dose levels with prednisolone as treatment for advanced breast cancer: the results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 9(2):295-304, 1991.
19. Jain KK, et al. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 3(6):818-826, 1985.
20. Bastholt L, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish breast cancer cooperative group. *J Clin Oncol* 14(4):1146-1155, 1996.
21. Colajori E. et al. Multicenter, International, Randomised Phase III Study Comparing High Dose to Conventional Dose Epirubicin in Combination with Cyclophosphamide and 5-Fluorouracil as Primary Therapy in Advanced Breast Cancer Patients (Document 9550091) (Addendum Document 9850333).
22. Colajori E, et al: Multinational, randomised, phase III, open study comparing an intensive Epirubicin containing regimen including Cyclophosphamide and 5-Fluorouracil with a conventional non-anthracycline combination in patients with metastatic Breast Cancer (Document 9550092) (Addendum Document 9850334)
Colajori E, et al. IV FEC with epirubicin (E) 50 mg/m² D1,8 prolongs time to progression (TTP) with respect to IV CMF D1,8 given at equimyelosuppressive doses as front line chemotherapy of metastatic breast cancer (MBC): a randomized multinational multicentric phase III trial. Proc ASCO. Vol 14, No. 156, 1995.
23. Brufman G, et al. Doubling epirubicin dose intensity (100 mg/m² versus 50 mg/m²) in the FEC regimen significantly increases response rates. An international randomised phase III study in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 8:155-162, 1997.
24. Waters JS. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 80(1-2):269-272, 1999.

25. Chi KH, et al. Weekly etoposide, epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil and leucovorin: an effective chemotherapy in advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 77(11):1984-1988, 1998.
26. Bouillot JL, et al. Adjuvant chemotherapy using fluoro-uracil, epirubicin and cisplatin (FEP) after curative resection of gastric carcinoma. *Br J Surg* 85(suppl 2) 1998 [Abs].
27. Zaniboni A, et al. Epirubicin, cisplatin, and continuous infusion 5-fluorouracil is an active and safe regimen for patients with advanced gastric cancer. *Cancer* 76:1694-6199, 1995.
28. Webb A, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 15(1):261-267, 1997.
29. Bamias A, et al. Epirubicin, cisplatin, and protracted venous infusion of 5-fluorouracil for esophagogastric adenocarcinoma. *Cancer* 77:1978-1985, 1996.
30. Melcher AA, et al. Epirubicin, cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil (ECF) as neoadjuvant chemotherapy in gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 74(10): 1651-1654, 1996.
31. Bamias A, et al. Adjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer with epirubicin. *Br J Cancer* 71:583-586, 1995.
32. Roelofs EJM, et al. Phase II study of sequential high-dose methotrexate (MTX) and 5-fluorouracil (F) alternated with epirubicin (E) and cisplatin (P) [FEMTX-P] in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 4:426-428, 1993.
33. Cervantes A, et al. 5-fluorouracil, folinic acid, epidoxorubicin and cisplatin (FLEP) combination chemotherapy in advanced measurable gastric cancer. A phase II trial of the Spanish cooperative groups for gastrointestinal tumor therapy (TTD). *Ann Oncol* 4:753-757, 1993.
34. Cocconi G. et al: A prospective randomized trial comparing FAM combination with PELF combination in advanced gastric carcinoma. *Proc ASCO* Vol.11; No. 468. p163, 1992.
35. International Nasopharynx Cancer Study Group. VUMCA I trial. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin,



19839/26092016

19841/26092016

- epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (> or = N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35(3):463-469, 1996.
36. Maipang T, et al. Cisplatin-epirubicin chemotherapy for advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 15(2):109-114, 1993.
 37. Guaraldi M. et al: Treatment of advanced head and neck tumors with PEV-B regimen: a pilot study. *Chemioterapia* 7; 341-344,1988.
 38. Epirubicin Study Group for Hepatocellular Carcinoma. Intra-arterial administration of epirubicin in the treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer ChemotherPharmacol* 19; 183-189, 1987.
 39. Kajanti m. et al: Intra-arterial and intravenous use of 4'-epidoxorubicin combined with 5-fluorouracil in primary hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 15; 37-40, 1992.
 40. Ellis PA, et al. Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours. *Eur J Cancer* 31A(10):1594-1598, 1995.
 41. Liso V, et al. Continuous infusion chemotherapy with epirubicin and vincristine in relapsed and refractory acute leukemia. *Acta Haematol* 83:116-119, 1990.
 42. Sampi,K, et al. A phase II study of epirubicin in acute leukemia: a cooperative group study. *Anticancer Res* 7:29-32, 1987.
 43. Fetscher S, et al. Dose-intense therapy with etoposide, ifosfamide, cisplatin, and epirubicin (VIP-E) in 107 consecutive patients with limited- and extensive-stage non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 8:57-64, 1997.
 44. Martoni A, et al. Phase III trial on high-dose epirubicin (H.D. Epi) + cisplatin (CP) vs. vinorelbine (VNR) + CP in advanced non small cell lung cancer (NSCLC). *Proc ASCO Vol 15. No. 1108*, 1996.
 45. Comella P, et al. Alternated approach with local irradiation and combination chemotherapy including cisplatin or carboplatin plus epirubicin and etoposide in intermediate stage non-small-cell lung cancer. *Cancer* 74:1874-1881, 1994.
 46. Feld R, et al. Phase I-II study of high-dose epirubicin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 10(2):297-303, 1992.



19839/26092016

19841/26092016

47. Martoni A. et al: A phase II study of high-dose epirubicin plus cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 3; 864–866, 1992.
48. Smit EF, et al. A phase II study of high dose epirubicin in unresectable non small cell lung cancer. *Br J Cancer* 65(3):405-408, 1992.
49. Gómez-Codina J, et al. Randomized trial of high-dose epirubicin-cisplatin versus etoposide-cisplatin in small-cell lung cancer. *Proc ASCO Vol 18. No. 1810*, 1999.
50. Fetscher S, et al. Dose-intense therapy with etoposide, ifosfamide, cisplatin, and epirubicin (VIP-E) in 100 consecutive patients with limited- and extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 8:49-56, 1997.
51. Jassem J, et al. Combination chemotherapy with vincristine, epirubicin and cyclophosphamide in small cell lung carcinoma. *Eur J Cancer* 28(2/3):473-476, 1992.
52. Quoix EA, et al. Epirubicin in previously untreated patients with small cell lung cancer: a phase II study by the EORTC lung cancer cooperative group. *Eur J Cancer* 28A(10):1667-1670, 1992.
53. Blackstein M. Epirubicin in extensive small-cell lung cancer: a phase II study in previously untreated patients: a national cancer institute of Canada clinical trials group study. *J Clin Oncol* 8(3):385-389, 1990.
54. Chim CS, et al. CEOP treatment results and validity of the international prognostic index in Chinese patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol* 16:117-123, 1998.
55. Nair R, et al. A randomized comparison of the efficacy and toxicity of epirubicin and doxorubicin in the treatment of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 82:2282-2288, 1998.
56. Fridrik MA, et al. CEOP-IMVP-DEXA in the treatment of aggressive lymphomas: an austrian multicenter trial. *J Clin Oncol* 14(1):227-232, 1996.
57. DeLena M, et al. CEOP-B alternated with VIMB in intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: a pilot study. *J Clin Oncol* 13(4):953-96, 1995.

58. Deliliers GL, et al. A cooperative study of epirubicin with cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CEOP) in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 80:318-324, 1995.
59. Zinzani P.L. et al: CEOP regimen in the treatment of advanced low-grade non-Hodgkin's lymphomas: preliminary report. *Tumori* 76; 533-636, 1990.
60. DeLena M, et al. Comparison of CHOP-B vs CEOP_B in 'poor prognosis' non-Hodgkin's lymphomas. A randomized trial. *Med Oncol & Tumor Pharmacother.* 6(2):163-169, 1989.
61. Al-Ismail SAD, et al. Combination chemotherapy including epirubicin for the management of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 23(9):1379-1384, 1987.
62. Zuckerman KS, Case CDJ, Gams RA, Prasthofer EF. Chemotherapy of intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphomas with an intensive epirubicin-containing regimen. *Blood.*1993;82:3564-3573.
63. McQuaker IG, Haynes, AP, Stainer C, et al. Stem Cell mobilation in resistant or relapsed lymphoma; superior yield of progenitor cells following a salvage regimen comprising ifosphamide, etoposide, and epirubicin, compared to intermediate-dose cyclophosphamide. *Br J Haematol.*98:228-233, 1997.
64. O'Reilly SE, Connors JM, Howdle S, et al. In search of an optimal regimen for elderly patients with advanced-stage diffuse large-cell lymphoma; results of a phase II study of P/DOCE chemotherapy. *J Clin Oncol* 11:2250-2257, 1993.
65. Hill M, Milan S, Cunningham D, et al. Evaluation of the efficacy of the VEEP regimen in adult Hodgkin's disease with assessment of gonadal and cardiac toxicity [see comments]. *J Clin Oncol.*13:387-395, 1995.
66. Avilés A, et al. Results of a randomized study of early stage Hodgkin's disease using ABVD, EBVD, or MBVD. *Med Pediatr Oncol* 24:171-175, 1995.
67. Gobbi PG, et al. MOOP/EBV/CAD hybrid chemotherapy with or without limited radiotherapy in advanced or unfavorably presenting Hodgkin's disease: a report from the Italian lymphoma study group. *J Clin Oncol* 11(4):712-719, 1993.



19839/26092016

19841/26092016

68. Fossa A, et al. Bolus vincristine and epirubicin with cyclophosphamide and dexamethasone (VECD) as induction and salvage treatment in multiple myeloma. *Leukemia* 12:422-426, 1998.
69. Vincent M, Goss G, Sinoff C, et al. Bi-weekly vincristine, epirubicin, and methylprednisolone in alkylator-refractory multiple myeloma. *Cancer Chemother Pharmacol* 34:356–360, 1994.
70. Aviles A, Delgado S, Nambo MJ, et al. Adjuvant radiotherapy to sites of previous bulky disease in patients with stage IV diffuse large-cell lymphoma. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 30:799–803, 1994.
71. Case DC, et al Phase I-II study of epirubicin in multiple myeloma. *Cancer Res* 48:6246-6248, 1988.
72. Brugnatelli S, Riccardi A, Ucci G, et al. Experience with poorly myelosuppressive chemotherapy schedules for advanced myeloma. The Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma. *Br J Cancer*.73:794–797, 1996.
73. Wils J, et al. Cyclophosphamide, epirubicin and cisplatin (CEP versus epirubicin plus cisplatin (EP) in stage Ic-IV ovarian cancer: a randomized phase III trial of the gynecologic oncology group of the comprehensive cancer center Limburg. *Anti-Cancer Drugs* 10:257-261, 1999.
74. Conte PF, et al. High-dose versus low-dose cisplatin in combination with cyclophosphamide and epidoxorubicin in suboptimal ovarian cancer: a randomized study of the gruppo oncologico Nord-Ovest. *J Clin Oncol* 14(2):351-356, 1996.
75. Peláez, et al. Phase II trial of epirubicin at standard dose in relapsed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 32A(5):899-900, 1996.
76. Pronzato P, et al. A feasibility study of accelerated polychemotherapy with cisplatin, epidoxorubicin and cyclophosphamide (PEC) in advanced ovarian cancer. *Br J Ca* 73:1425-1427, 1996.
77. Topham C. et al: Randomised trial of epirubicin alone versus 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin C in locally advanced and metastatic carcinoma of the pancreas. *Br J Cancer* 64;179-181, 1991.



19839/26092016

19841/26092016

78. Wagener DJ.TH, et al. Results of a phase II trial of epirubicin and cisplatin (EP) before and after irradiation and 5-fluorouracil in locally advanced pancreatic cancer: an EORTC GITCCG study. *Eur J Cancer* 32A(8):1310-1313, 1996.
79. Di Leo A, Bajetta E, Buzzoni R, et al. Epirubicin plus medroxyprogesterone as second-line treatment of advanced prostatic cancer. *Am J Clin Oncol* 18(3):239-244, 1995.
80. Fuse H, Muraishi Y, Fujishiro Y, Katayama. Etoposide, epirubicin and carboplatin in hormone-refractory prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 28(1):79-85, 1996.
81. Brausi M, Jones WG, Fosså SD, et al. High dose epirubicin is effective in measurable metastatic prostate cancer: a phase II study of the EORTC genitourinary group. *Eur J Cancer* 31A(10):1622-1626, 1995.
82. Anderström C, et al. Epirubicin and medroxyprogesterone acetate versus estramustine phosphate in hormone-resistant prostatic cancer: a prospective randomized study. *Eur Urol* 27:301-305, 1995.
83. Delaere KP, et al. Phase II study of epirubicin in advanced hormone-resistant prostatic carcinoma. *Br J Urol* 70:641-642, 1992.
84. Pummer K. Epirubicin plus flutamide and orchidectomy in previously untreated advanced prostatic cancer. *Semin Oncol* 18(5):26-28, 1991.
85. Francini G, Petrioli R, Manganelli A, et al. Weekly chemotherapy in advanced prostatic cancer. *Br J Cancer* 67:1430-1436, 1993.
86. Pyrhonen SO, Kouri MO. Phase II study of epirubicin sequential methotrexate and 5-fluorouracil for advanced colorectal cancer. *Eur J. Cancer* 28A (11):1828-1832, 1992.
87. Raderer et al. Tolerance of the novel chemo-sensitizer dexverapamil in combination with anthracycline chemotherapy: a prospective toxicity analysis in advanced gastrointestinal cancer. *Onkologie* 18(5):462-467, 1995.
88. Jelic S, et al. Randomised study of high-dose epirubicin versus high-dose epirubicin-cisplatin chemotherapy for advanced soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 33:220-225, 1997.



19839/26092016

19841/26092016

89. Palumbo R, et al. Dose-intensive first-line chemotherapy with epirubicin and continuous infusion ifosfamide in adult patients with advanced soft tissue sarcomas: a phase II study. *Eur J Cancer* 35(1):66-72, 1999.
90. Mouridsen H.T. et al: Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer and Clin Oncol* 23; 1477–1483, 1987.
91. Praga C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity and its relevance in cancer treatment. In Nimmo WS & AL: *Clinical Measurement in Drug Evaluation*. Wolfe, Publishing Ltd, London, 1991, 131-142.
92. Castellino S. Microbiological study of mutagenesis with epirubicin in comparison with doxorubicin. Gene mutation test in vitro on *Salmonella typhimurium* according to Ames. Farmitalia Carlo Erba Technical Report IMI 28/313i, June 1983.
93. Castellino S. Cytological study of mutagenesis with epirubicin in comparison with epirubicin. In vitro gene mutation test on the V79 Chinese hamster cell line. Farmitalia Carlo Erba Technical Report IMI 28/312i, June 1983.
94. Trane F. Cytogenetic test of mutagenesis with epirubicin HCl in comparison with doxorubicin HCl. Induction of chromosome aberrations in human lymphocytes grown in vitro. Farmitalia Carlo Erba Technical Report IMI 28/318i, October 1984.
95. Trane F. Cytogenetic test of mutagenesis with epirubicin HCl in comparison with doxorubicin HCl. Induction of chromosome aberrations in mouse bone marrow cells after intravenous administration. Farmitalia Carlo Erba Technical Report IMI 28/317i, October 1984.
96. Mazué G, Williams GM, Iatropoulos MJ, et al. Anthracyclines: review of genotoxicity and carcinogenicity studies. *Int J Oncol* 8:525-536, 1996.
97. Beltrame D. PNU-159378 (epirubicin): explorative embryotoxicity study in the rat by intravenous route. Pharmacia & Upjohn Final Abbreviated Report 9850197, July 1998.
98. Beltrame D. PNU-159378 (epirubicin): explorative embryotoxicity study in the rabbit by intravenous route. Pharmacia & Upjohn Final Abbreviated Report 9850197, July 1998.



19839/26092016

19841/26092016

99. Shimazu H. Preliminary study by intravenous administration of epirubicin hydrochloride (IMI-28) during the perinatal and lactation periods in rats. Farmitalia Carlo Erba Technical Report IMI 28/434i; January 1985.
100. Camaggi C.M. et al: Epirubicin plasma and blood pharmacokinetics after single i.v. bolus in advanced cancer patients. *Drugs Exp Clin Res* 11(4):285-294, 1985.
101. Twelves C.J. et al: Clinical pharmacokinetics of epirubicin: the importance of liver biochemistry tests. *Br J Cancer* 66(4):765-769, 1992.
102. Camaggi CM, et al. Pharmacokinetic studies of 4'-epidoxorubicin in cancer patients with normal and impaired renal function and with hepatic metastases. *Cancer Treat Rep* 66(10):1819-1824, 1982.
103. Bauer KA, Levine M. Evaluation and management of the cancer patient with thrombosis. In: *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Educational Book*. 223-233, 1999.
104. Murry LS, et al. The effect of cimetidine on the pharmacokinetics of epirubicin in patients with advanced breast cancer: preliminary evidence of a potentially common interaction. *Clin Oncol (Royal College of Radiologists)* 10(1):35-38, 1998.
105. Plosker G.L. et al: Epirubicin. A review of its pharmacodynamic and -pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cancer chemotherapy. *Drugs* 45 (5); 788-856, 1993.
106. El Helw LM, Lorigan PC, Robinson MH, et al. VEDex (vincristine, epirubicin dexamethasone): an effective and well-tolerated palliative chemotherapy regimen for non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Oncol* 2000;16(4):777-782.
107. Bocchia M, Bigazzi C, Marconcini S, et al. Favorable impact of low-dose fludarabine plus epirubicin and cyclophosphamide regimen (FLEC) as treatment for low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica* 1999;84(8):716-720.
108. Aviles A, Nambo MJ, Talavera A, et al. Epirubicin (CEOP-Bleo) versus idarubicin (CIOP-Bleo) in the treatment of elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: dose escalation studies. *Anti-Cancer Drugs* 1997;8(10):937-942.



19839/26092016

19841/26092016

109. Bertini M, Freilone R, Vitolo U, et al. The treatment of elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphomas: feasibility and efficacy of an intensive multidrug regimen. *Leukemia & Lymphoma* 1996;22(5-6):483-493.
110. Lambertenghi Delilieri G, Butti C, et al. A cooperative study of epirubicin with cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CEOP) in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 1995;80(4):318-324.
111. Huan SD, Stewart DJ, Aitken SE, et al. Combination of epirubicin and cisplatin in hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1999;22(5):471-474.
112. Veronesi A, Re GL, Foladore S, et al. Multidrug chemotherapy in the treatment of non-elderly patients with hormone-refractory prostatic carcinoma. A phase II study. North-Eastern Italian Oncology Group (GOCCNE). *Eur Urol* 1996;29(4):434-438.
113. Veronesi A, Lo Re G, Carbone A, et al. Multimodal treatment of locally advanced transitional cell bladder carcinoma in elderly patients. *Eur J Cancer* 1994;30A(7):918-920.
114. Quoix EA, Giaccone G, Jassem J, et al. Epirubicin in previously untreated patients with small cell lung cancer: a phase II study by the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1992;28A(10):1667-1670.
115. Kouroussis C, Alexopoulos A, Giannakakis T, et al. A phase I/II study of docetaxel and epirubicin in advanced breast cancer (ABC). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999;18:A446.
116. Kataja V, Maenpae H, Heikkinen M, et al. A phase I/II study of docetaxel (Taxotere) in combination with epirubicin and 5-fluorouracil (DEF) as first line chemotherapy in patients with advanced breast cancer (ABC). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999;18:A444.
117. Delecroix V, Dieras V, Viens P, et al. Gemzar and epirubicin in patients with metastatic breast cancer (MBC): Preliminary results of a phase I study. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1998;17:A520.



19839/26092016

19841/26092016

118. Lehnert M, Mross K, Schueller J, et al. Phase II trial of dexverapamil and epirubicin in patients with non-responsive metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 1998;77(7):1155-1163.
119. Neri B, Pacini P, Bartalucci S, et al. Epirubicin high dose therapy in advanced breast cancer: preliminary clinical data. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989;27:388-391.
120. Piccart MJ, Bruning P, Wildiers J, et al. An EORTC pilot study of filgrastim (recombinant human granulocyte colony stimulating factor) as support to a high dose-intensive epirubicin cyclophosphamide regimen in chemotherapy-naïve patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1995;6(7):673-677.
121. Andre T, Louvet C, Ychou M, et al. Docetaxel – Epirubicin as second-line treatment for patients with advanced gastric cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999;18:A1062.
122. Jakobsen P, Steiness E, Bastholt L, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of epirubicin at four different dose levels: Studies in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;28(1):63-68.
123. Deesen PE, Leyland-Jones B. Sensitive and specific determination of the anthracycline analog 4'-epidoxorubicin and its metabolites by high pressure liquid chromatography. *Drug Metab Dispos* 1984;12(1):9-13.
124. Rajala P, et al. Perioperative single dose instillation of Epirubicin or interferon-alpha after transurethral resection for the prophylaxis of primary superficial bladder cancer recurrence: A prospective randomized multicenter study – Finnbladder III long-term results. *J Urol* 2002; 168(3): 981-985.
125. Ali El-Dein B., et al. Single-dose versus multiple instillations of epirubicin as prophylaxis for recurrence after transurethral resection of pTa and pT1 transitional-cell bladder tumours: a prospective, randomized controlled study. *Br J. Urology* 1997;79(5): 731-735.
126. Ali El-Dein B., et al. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stages pTa and pT1): a randomized prospective study. *Journal of Urology* 1997;158(1): 68-74.



19839/26092016

19841/26092016

- 127 Subar, Milayna, MD. Clinical Expert Report. Epirubicin for intravesical administration. October, 2005.
- 128 Levine Mark, MD (Principal Investigator). Cooperative Clinical Trial of Intensive CEF Versus Standard CMF as Adjuvant Therapy for Breast Carcinoma in Premenopausal and Perimenopausal Patients with Histologically Involved Axillary Nodes (CTN 068103-999). 10-year Follow-up Report of the Trial MA-5. Pfizer Inc. FINAL 9 April, 2004.
- 129 Levine M, *et al.* Randomized Trial Comparing Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Premenopausal Women With Node-Positive Breast Cancer: Update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 23, No 22 (August), 2005: pp. 5166-5170.
- 130 Bonneterre Prof. J (Coordinating Investigator). Adjuvant Breast Cancer Treatment Trial in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women with positive axillary nodes: 10 year results. 10-Year Follow-up Report of the Trial GFEA 05. Pfizer Inc. FINAL March 22, 2004.
- 131 Bonneterre J, *et al.* Long-Term Cardiac Follow-Up in Relapse-Free Patients After Six Courses of Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide, With Either 50 or 100 mg of Epirubicin, As Adjuvant Therapy for Node-Positive Breast Cancer: French Adjuvant Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 22, No 15 (August), 2004: pp. 3070-3079.
- 132 Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowsky P. Epirubicin Cardiotoxicity: An Analysis of 469 Patients With Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 16, No 11 (November), 1998: pp. 3502-3508.
- 133 Rogers, David DM, FRCP, FRCPC. Epirubicin Secondary Leukemia Monitoring Plan: Updated Analysis to December 31, 2001, Pfizer Inc., 20 December 2004.
- 134 Tjuljandin SA, Doig RG, Sobol MM, *et al.* Pharmacokinetics and toxicity of two schedules of high dose epirubicin. *Cancer Res* 1990; 50:5095-5101.



19839/26092016

19841/26092016

- 135 Poggesi, Italo, D Chem. Evaluation of pharmacokinetic interactions between epirubicin and taxanes. Pfizer, Inc. April 6, 2005.
- 136 Podesta, Arturo, DVM, Independent Senior Toxicologist. Epirubicin Abbreviated Expert Statement on the Toxicopharmacological (Pre-Clinical) Documentation, February 2002.
- 137 Podesta, Arturo, DVM, Independent Senior Toxicologist. Epirubicin Expert Statement on the Toxicopharmacological (Pre-Clinical) Documentation, October 2004.
- 138 Colombo G. Viscosity Change with Temperature of Epirubicin Hydrochloride Injection. November 2003 – In-house study (PNU-159378) d0624091.
139. Marini, G. Clinical Expert Statement on Intravesical Administration for Bladder Tumors, dated 7 March 2006 Pfizer Inc.
140. Marini, G. Clinical Expert Statement on Intravesical Administration, dated 6 March 2006 Pfizer Inc.
141. Lincoff A, Puccio D. A Clinical Expert Report to support revisions to the Core Data Sheet for Anthracyclines. Safety & Risk Management, Pfizer Inc. October 2008.
142. Lincoff A, Racanelli T. A Clinical Expert Report to support revisions to the epirubicin Core Data Sheet. Safety & Risk Management, Pfizer Inc. October 2008.
143. 2.5 Clinical Overview. Epirubicin Core Data Sheet Revision (May 2011). Sepsis, Haemorrhage, Pneumonia, and Other Safety Concepts.
144. 2.5. Clinical Overview to support revisions to the epirubicin Core Data Sheet, February 2014.
145. Module 2.5 Clinical Overview To Assign the Frequency Category to the Adverse Drug Reactions Under Section 4.8, Undesirable Effects, of the Core Data Sheet May 2016.