

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Idarubicina Sandoz 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 1 mg de hidroclicloruro de idarubicina.

Un vial de 5 ml contiene 5 mg de hidroclicloruro de idarubicina.

Un vial de 10 ml contiene 10 mg de hidroclicloruro de idarubicina.

Un vial de 20 ml contiene 20 mg de hidroclicloruro de idarubicina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente de color rojo anaranjado, libre de partículas

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Idarubicina está indicada para el tratamiento de la **leucemia mielógena** aguda en adultos (también llamada leucemia mielóide aguda o **LMA**. Este tipo de leucemia anteriormente era conocida como leucemia no linfoblástica o LNLA), para inducción de la remisión como terapia de primera línea o para inducción de remisión en pacientes recidivantes o refractarios.

Hidroclicloruro de idarubicina, en combinación con citarabina, está indicada en la inducción de la remisión como terapia de primera línea en niños con leucemia mielóide aguda (LMA) sin tratamiento previo.

Hidroclicloruro de idarubicina está indicada en adultos y niños para el tratamiento de la **leucemia linfoblástica aguda (LLA)** recidivante como tratamiento de segunda línea.

Idarubicina se utiliza comúnmente en regímenes de quimioterapia en combinación con otros agentes citotóxicos.

4.2. Posología y forma de administración

Sólo para vía intravenosa.

No utilizar por vía intratecal.

La dosis se calcula en base al área de la superficie corporal.

Posología

Leucemia mielógena aguda (LMA)

Adultos

- 12 mg/m² diarios por vía intravenosa durante 3 días en combinación con citarabina.

ó

- 8 mg/ m² diarios por vía intravenosa durante 5 días como medicamento único y/o en combinación.

Población pediátrica

Terapia de combinación:

En niños con LMA la dosis recomendada de hidroclicloruro de idarubicina, en combinación con citarabina, es de 10-12 mg/m² de superficie corporal diarios durante 3 días por medio de una inyección intravenosa lenta.

NOTA: Estas son pautas generales. Consulte los protocolos individuales de dosificación exacta.

Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

Adultos

La dosis recomendada en adultos es 12 mg/m² diarios por vía intravenosa durante 3 días en regímenes de combinación adecuados.

Población pediátrica

10 mg/m² diarios por vía intravenosa durante 3 días en regímenes de combinación adecuados.

En todos estos esquemas posológicos, se deberá tener en cuenta el estado hematológico del paciente y las dosis de los otros medicamentos citotóxicos cuando se utilizan en combinación.

Se debe retrasar la administración de una segunda dosis en pacientes que desarrollen mucositis grave hasta la recuperación de esta toxicidad y se recomienda una reducción de la dosis un 25%.

No se debe exceder un máximo de dosis de 120 mg/m² de superficie de área corporal.

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal

Se puede requerir un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Administración intravenosa:

Idarubicina se deberá administrar únicamente por vía intravenosa.

La perfusión puede ser preparada por dilución con cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%.

Alternativamente, el volumen no diluido de producto requerido se puede administrar lentamente a través de un sistema de perfusión intravenosa por el que esté pasando durante 5 a 10 minutos o mediante perfusión intravenosa libre con cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%.

No se recomienda la inyección directa debido al riesgo de extravasación, que incluso puede tener lugar aunque haya un retorno adecuado de la sangre mediante la aspiración de la aguja, ver sección 4.4.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de su administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, , otras antraciclinas o antracenodionas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave.
- Infecciones no controladas.
- Cardiomiopatía grave.
- Enfermedad inflamatoria aguda de miocardio.
- Insuficiencia miocárdica grave.
- Infarto de miocardio reciente.
- Arritmias graves.
- Mielosupresión persistente.
- Tratamiento previo con dosis acumulativas máximas de idarubicina hidroclicloruro y/o otras antraciclinas y antracenodionas (ver sección 4.4).
- Diátesis hemorrágica.

- Estomatitis.
- Lactancia (ver sección 4.6).
- Combinación con la vacuna de la fiebre amarilla.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Idarubicina se debe administrar sólo bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de quimioterapia citotóxica.

Esto asegura que se administra un tratamiento efectivo e inmediato en el caso de complicaciones graves de la enfermedad y/o el tratamiento (p.ej., hemorragias, infecciones repetidas).

Antes de comenzar el tratamiento con idarubicina hidrocloreto los pacientes se deben recuperar de las toxicidades agudas del tratamiento citotóxico previo (tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas).

Se deben controlar las infecciones sistémicas antes de comenzar la terapia con idarubicina hidrocloreto.

Trastornos cardiacos

La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas que se puede manifestar por acontecimientos precoces (p.ej., agudos) o tardíos (p.ej., retardados).

Acontecimientos precoces (p.ej., agudos). Los efectos cardiotoxicos precoces de idarubicina consisten principalmente en taquicardia sinusal y/o alteraciones en el electrocardiograma (ECG) tales como alteraciones inespecíficas del segmento ST y de la onda T. Además se han notificado taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo auriculoventricular y de rama. Estos efectos no anticipan generalmente el desarrollo posterior de un acontecimiento cardiotoxicos retardado, rara vez tienen importancia clínica y generalmente no son una razón para interrumpir el tratamiento con idarubicina.

Acontecimientos tardíos (p.ej., retardados). Aunque la cardiotoxicidad retardada se desarrolla, generalmente, de forma tardía en el transcurso del tratamiento con idarubicina o entre los 2 a 3 meses después de finalizar el tratamiento, también se han notificado acontecimientos posteriores, de varios meses a años después de completar el tratamiento. La aparición de una miocardiopatía retardada se manifiesta por una menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva (CHF) tales como disnea, edema pulmonar, edema periférico, cardiomegalia, hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. También se han notificado efectos subagudos tales como pericarditis/miocarditis. La insuficiencia cardiaca congestiva que pone en peligro la vida es la forma más grave de miocardiopatía inducida por antraciclinas y representa el efecto tóxico limitante de la dosis acumulativa del medicamento. No se han definido los límites de la dosis acumulativa para idarubicina hidrocloreto intravenosa u oral. No obstante, en un 5% de los pacientes que recibieron por vía intravenosa dosis acumulativas de idarubicina hidrocloreto entre 150 mg/m² y 290 mg/m² se notificaron cardiomiopatías asociadas al tratamiento. Los datos disponibles en pacientes tratados con dosis acumulativas de hasta 400 mg/m² de idarubicina oral sugieren una baja probabilidad de cardiotoxicidad.

Se deberá evaluar la función cardiaca antes de que los pacientes se sometan al tratamiento para minimizar el riesgo de que se produzca una alteración cardiaca grave del tipo descrito para otras antraciclinas. El riesgo se puede reducir mediante un seguimiento regular de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) durante el tratamiento, interrumpiendo en seguida la administración de idarubicina al primer signo de función alterada. El método cuantitativo adecuado 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 (ECHO). Se recomienda realizar una evaluación de la función cardiaca previa 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 elevadas dosis acumulativas de antraciclinas. La técnica usada para la evaluación deberá ser consistente a lo largo de todo el seguimiento.

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 (ej., trastuzumab). Las antraciclinas, incluyendo idarubicina, no se deben administrar en combinación con otros agentes cardiotóxicos a menos que se realice un estrecho seguimiento de la función cardíaca del paciente. En pacientes que reciban antraciclinas tras el tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente de larga semivida como trastuzumab, puede aumentar el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La semivida de eliminación de trastuzumab es de aproximadamente 28-38 días y posteriormente el periodo de lavado es de hasta 27 semanas (190 días o 5 de semivida de eliminación). Por ello, cuando sea posible, no se deben administrar antraciclinas hasta pasadas 27 semanas de la finalización del tratamiento con trastuzumab. En el caso de que se administrara este tratamiento antes de dicho periodo, se recomienda monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Se realizará un seguimiento especialmente estricto de la función cardíaca en pacientes que reciban altas dosis acumulativas y en los que tienen factores de riesgo.

No obstante, puede aparecer cardiotoxicidad causada por idarubicina con dosis acumulativas más bajas, haya o no factores de riesgo cardíaco.

Población pediátrica

En bebés y en niños se debe realizar una evaluación periódica a largo plazo de la función cardíaca puesto que parece que presentan mayor susceptibilidad a la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Es probable que la toxicidad de idarubicina y de otras antraciclinas o antracenodionas sea acumulativa.

Toxicidad hematológica

Idarubicina es un potente supresor de la médula ósea. La mielosupresión grave ocurrirá en todos los pacientes a las dosis terapéuticas de este medicamento.

Se requiere, antes de comenzar el tratamiento y durante cada ciclo de la terapia con idarubicina, la evaluación del perfil hematológico del paciente, incluyendo un recuento diferencial de glóbulos blancos en sangre.

En dosis dependiente, la leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversible son las manifestaciones predominantes de la toxicidad hematológica de idarubicina y la toxicidad dosis-limitante más común de este medicamento.

La leucopenia y la neutropenia son generalmente graves, también se pueden producir trombocitopenia y anemia. Los niveles más bajos de neutrófilos y plaquetas se suelen alcanzar entre los días 10 y 14 después de la administración de idarubicina, pero estos valores suelen normalizarse durante la tercera semana de tratamiento. Se han notificado muertes debido a infecciones y/o hemorragias durante la fase de mielosupresión grave. Entre las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave se incluyen: fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragias, hipoxia tisular o muerte. Se recomienda el tratamiento con antibióticos intravenosos si se produce neutropenia febril.

Leucemia secundaria

Se han notificado casos de leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo idarubicina. La leucemia secundaria es más frecuente cuando tales medicamentos se administran en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN, cuando los pacientes anteriormente han sido tratados intensamente con medicamentos citotóxicos o cuando se han aumentado escalonadamente las dosis de antraciclinas. Estas leucemias pueden tener un periodo de latencia de entre 1 y 3 años.

Trastornos gastrointestinales

Idarubicina es emetogénica. Aparece mucositis (principalmente estomatitis y con menor frecuencia esofagitis) generalmente poco después de la administración del medicamento y, si es grave, puede

progresar en algunos días a ulceraciones en la mucosa. La mayoría de los pacientes se recuperan de este acontecimiento adverso hacia la tercera semana de tratamiento.

Ocasionalmente se han observado episodios de efectos adversos gastrointestinales graves (como perforación o sangrado) en pacientes que recibían idarubicina por vía oral y que presentaban leucemia aguda o tenían un historial de otras patologías o recibían medicamentos de los que se conoce que producen complicaciones gastrointestinales. En pacientes con enfermedad gastrointestinal activa con un riesgo de sangrado y/o perforación elevado, el médico deberá valorar el balance del beneficio/riesgo del tratamiento de idarubicina oral.

Función hepática y renal

La alteración de la función hepática y/o renal puede afectar a la disponibilidad de idarubicina por lo que estas funciones deberán ser evaluadas mediante las pruebas clínicas convencionales (utilizando como indicadores la bilirrubina y creatinina en suero) antes y durante el tratamiento. En varios ensayos clínicos en Fase III, el medicamento estaba contraindicado cuando los niveles séricos de bilirrubina y/o creatinina excedían 2,0 mg/dl. Con otras antraciclinas, generalmente se reduce la dosis un 50% si los niveles de bilirrubina y creatinina están en un rango de 1,2 – 2,0 mg/dl.

Efectos en el lugar de la inyección

Una inyección en un vaso pequeño o inyecciones repetidas en la misma vena pueden causar flebosclerosis. El seguimiento de los procedimientos de administración recomendados puede reducir al mínimo el riesgo de aparición de flebitis/tromboflebitis en el lugar de la inyección.

Extravasación

Una extravasación de idarubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones tisulares importantes (formación de vesículas, celulitis intensa hasta necrosis). En caso de aparición de signos o síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de idarubicina, la perfusión del medicamento deberá interrumpirse inmediatamente. Se puede utilizar dexrazoxan en casos de extravasación para prevenir o reducir la lesión tisular.

Síndrome de Lisis Tumoral

Idarubicina puede inducir hiperuricemia, como consecuencia de un extenso catabolismo purínico que acompaña a una rápida lisis de las células neoplásicas producida por el medicamento (“síndrome de lisis tumoral”). Se deberán evaluar los niveles en sangre de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina, después del tratamiento inicial. Hidratar, alcalinizar la orina y llevar a cabo una profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia puede minimizar las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Efectos inmunosupresores/Aumento de la sensibilidad a infecciones:

La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas (como, fiebre amarilla) a pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos, incluyendo idarubicina, puede producir infecciones graves o fatales. La vacunación con vacunas vivas debe ser evitada en pacientes en tratamiento con idarubicina. Las vacunas inactivadas o muertas se pueden administrar, pero la respuesta a éstas se puede ver reducida.

Sistema reproductor

Se recomienda que los hombres tratados con idarubicina hidrocloreto tomen medidas anticonceptivas durante el tratamiento y si es adecuado y está disponible, pidan consejo referente a la conservación del espermatozoides debido a la posibilidad de que el tratamiento cause una infertilidad irreversible (ver sección 4.6).

Otros

Al igual que sucede con otros medicamentos citotóxicos, se ha notificado la aparición casual de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolia pulmonar con el tratamiento de idarubicina.

Este medicamento puede producir la coloración roja de la orina durante 1-2 días de la administración y se debe advertir a los pacientes al respecto.

Debido a la naturaleza tóxica de este medicamento se dan recomendaciones de protección para los profesionales de la salud en el apartado 6.6.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Idarubicina es un potente mielosupresor y su combinación con otros regímenes de quimioterapia que contengan otros medicamentos de acción similar puede llevar a efectos mielosupresores aditivos, (ver sección 4.4).

El uso de idarubicina en quimioterapia junto con otros medicamentos quimioterápicos potencialmente cardiotoxicos o con otros medicamentos cardioactivos (p. ej., bloqueantes de los canales de calcio), requiere un seguimiento de la función cardiaca durante todo el tratamiento. Los cambios en la función hepática o renal, inducidos por tratamientos concomitantes pueden afectar al metabolismo, farmacocinética, eficacia terapéutica y/o toxicidad de idarubicina (ver sección 4.4).

Se puede producir un efecto mielosupresor aditivo cuando se da radioterapia de forma concomitante o en las 2-3 semanas anteriores al tratamiento con idarubicina.

No se recomienda el uso concomitante de vacunas vivas-atenuadas (p.ej., fiebre amarilla) debido al riesgo de posibles efectos sistémicos fatales. El riesgo se incrementa en pacientes inmunodeprimidos debido a una enfermedad subyacente. Utilizar una vacuna inactivada cuando esté disponible.

Se recomienda aumentar la frecuencia de monitorización del RNI (Ratio Normalizado Internacional) cuando se utilice la combinación de anticoagulantes orales y tratamiento quimioterápico ya que no se puede excluir el riesgo de interacciones.

Ciclosporina A: La administración concomitante de ciclosporina A como quimiosensibilizante único aumentó significativamente el AUC de idarubicina (1,78 veces) y el AUC de idarubicinol (2,46 veces) en pacientes con leucemia aguda. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Puede ser necesario un ajuste de la dosis en algunos pacientes.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Alteración en la fertilidad

Idarubicina puede inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos. Por este motivo, los hombres en tratamiento con idarubicina deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces hasta tres meses después de la finalización del tratamiento (ver sección 4.4).

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes varones deben ser aconsejados para solicitar información sobre el almacenamiento de esperma. No hay datos en humanos sobre el efecto de idarubicina en la fertilidad femenina. En animales se han observado efectos adversos de idarubicina (ver sección 5.3).

Embarazo

Se ha demostrado el potencial embriotóxico de idarubicina tanto en estudio *in vitro* como *in vivo*. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que no se queden embarazadas y que adopten medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento tal y como le aconseje el médico.

Idarubicina solo se debe usar durante el embarazo si el potencial de beneficio justifica el riesgo potencial al feto. Se debe informar al paciente sobre el daño potencial para el feto. Los pacientes que deseen tener un

hijo tras la finalización del tratamiento deben ser aconsejados primero, si es apropiado y posible, para obtener asesoramiento genético.

Lactancia

Se desconoce si idarubicina o sus metabolitos se excretan en leche materna.

Las madres no deben dar el pecho durante el tratamiento con idarubicina hidrocloreuro (ver sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de idarubicina sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, existe la posibilidad que en los pacientes más débiles esta función se vea deteriorada.

4.8. Reacciones adversas

La mielosupresión grave y la toxicidad cardiaca son dos de los efectos adversos más frecuentes. Para mayor información consultar sección 4.4.

Los efectos adversos son similares en adultos y niños excepto por una mayor susceptibilidad en niños a la toxicidad cardiaca inducida por antraciclina (ver sección 4.4.).

Los efectos adversos que se enumeran a continuación han sido agrupados según el sistema MedRA de frecuencias. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

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 por Órganos y Sistemas	
Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	- Infección.
Poco frecuentes	- Sepsis, septicemia.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes	- Leucemia secundaria (leucemia mielode aguda y síndrome mielodisplásico).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	- Anemia. - Leucopenia grave. - Neutropenia - Trombocitopenia. - Pancitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	- Anafilaxia.
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	- Anorexia.

Poco frecuentes	-	Deshidratación.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Poco frecuentes	-	Hiperuricemia.
	-	Síndrome de lisis tumoral.
Trastornos del sistema nervioso		
Raros	-	Hemorragias cerebrales.
Trastornos cardiacos		
Frecuentes	-	Insuficiencia cardiaca congestiva.
	-	Cardiomiopatías**
	-	Bradicardia.
	-	Taquicardia sinusal.
	-	Taquiarritmia.
	-	Reducciones asintomáticas de la fracción de eyección ventricular izquierda.
Poco frecuentes	-	Anomalía en ECG*.
	-	Infarto de miocardio.
Muy raros	-	Miocarditis.
	-	Bloqueo atrio-ventricular y de la rama derecha.
	-	Pericarditis.
Trastornos vasculares		
Frecuentes	-	Flebitis local.
	-	Tromboflebitis.
	-	Hemorragia.
Poco frecuentes		Shock.
Muy raras	-	Tromboembolismo (incluyendo embolismo pulmonar).Sofocos.
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	-	Náuseas
	-	Vómitos.
	-	Mucositis/Estomatitis.
	-	Diarrea.
	-	Dolor abdominal o sensación de ardor.
Frecuentes	-	Hemorragia gastrointestinal, dolor de tripa.
Poco frecuentes	-	Esofagitis.
	-	Colitis‡.
Muy raras	-	Erosión/ulceración gástrica.
Trastornos hepatobiliares		
Frecuentes	-	Aumento de enzimas hepáticas y bilirrubina.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	-	Alopecia (normalmente reversible).
Frecuentes	-	Eritema.
	-	Picor.
	-	Hipersensibilidad de la piel irradiada ‡
Poco frecuentes	-	Hiperpigmentación de la piel y de las

	-	uñas.
	-	Urticaria.
	-	Celulitis§.
	-	Necrosis tisular.
Muy raras	-	Eritema acral.
Frecuencia no conocida	-	Reacción local.
Trastornos renales y urinarios		
Muy frecuentes	-	Orina de coloración roja durante 1-2 días después del tratamiento.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes	-	Fiebre.
	-	Cefaleas.
	-	Escalofríos.

* Cambios no específicos en la onda ST-T

** Ver sección 4.4 para los síntomas o signos asociados

† Incluyendo enterocolitis grave/enterocolitis neutropénica con perforación

‡ Toxicidad tardía asociada a radioterapia

§ Este efecto adverso puede ser grave

Descripción de los efectos adversos seleccionados

Sistema hematopoyético

La acusada mielosupresión es el más grave de los efectos secundarios del tratamiento con idarubicina. No obstante, es necesario para la erradicación de células leucémicas (ver sección 4.4).

Cardiotoxicidad

La amenaza para la vida debida a insuficiencia cardiaca congestiva es la forma de cardiomiopatía más grave inducida por antraciclinas y representa toxicidad acumulativa limitante de la dosis del medicamento (ver sección 4.4).

Gastrointestinales

Estomatitis y en casos graves, ulceración de la mucosa, deshidratación producida por vómitos continuados y diarrea; riesgo de perforación del colon, etc.

Lugar de administración

Flebitis/tromboflebitis y medidas de prevención mencionadas en la sección 4.2; infiltraciones paravenosas no intencionadas que pueden causar dolor, celulitis grave y necrosis tisular.

Otras reacciones adversas: hiperuricemia

La prevención de los síntomas mediante hidratación, alcalinización de la orina y profilaxis con alopurinol puede minimizar el potencial de lisis tumoral.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

Dosis muy altas de idarubicina pueden causar toxicidad miocárdica aguda en 24 horas y mielosupresión grave en una o dos semanas.

Se ha observado insuficiencia cardiaca retardada hasta varios meses después de la sobredosis con antraciclinas.

Los pacientes deben ser vigilados cuidadosamente y si se presentan síntomas de insuficiencia cardiaca, deben ser tratados a través de las líneas convencionales.

En base a los parámetros farmacocinéticos no se espera ni hemodiálisis ni diálisis peritoneal para mejorar la eliminación del medicamento.

Deben estar disponibles instalaciones adecuadas para el control y tratamiento de la toxicidad del medicamento en los pacientes.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos citotóxicos. Antraciclinas y sustancias relacionadas. Código ATC: L01DB06

Mecanismo de acción

Idarubicina es una antraciclina que se intercala en el DNA interactuando con la topoisomerasa II y tiene un efecto inhibitor en la síntesis del ácido nucleico.

Idarubicina presenta actividad antitumoral frente a leucemias y linfomas de móridos administrada tanto por vía intravenosa como por vía oral. Los estudios "*in vitro*" realizados en células murinas y humanas resistentes a antraciclinas, han mostrado un menor grado de resistencia cruzada.

Efectos farmacodinámicos

La modificación en posición 4 de la estructura de antraciclina proporciona al compuesto una alta lipofilia que tiene por resultado un incremento de la captación celular comparado con doxorubicina y daunorubicina. Idarubicina ha mostrado ser más potente que daunorubicina y un agente eficaz frente a leucemias y linfomas de móridos administrada tanto por vía intravenosa como por vía oral. Los estudios "*in vitro*" realizados en células murinas y humanas resistentes a antraciclinas, han mostrado un menor grado de resistencia cruzada para idarubicina comparado con doxorubicina y daunorubicina.

Estudios de cardiotoxicidad en animales han indicado que idarubicina posee un índice terapéutico mayor que doxorubicina y daunorubicina. El principal metabolito, idarubicinol, ha demostrado en los modelos experimentales "*in vitro*" e "*in vivo*" actividad antitumoral. En ratas, idarubicinol, administrado a las mismas dosis que el fármaco precursor, es claramente menos cardiotóxico que idarubicina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

En estudios celulares (células sanguíneas nucleadas y de médula ósea) la distribución de idarubicina en paciente con leucemia ha mostrado que el pico celular de concentración de idarubicina se alcanza pocos minutos después de la inyección. Debido a la alta lipofilia, unión a proteínas plasmáticas (97% para idarubicina, 94% para idarubicinol) y distribución en tejidos incluyendo tumores es extensible. Las concentraciones de idarubicina e idarubicinol en células sanguíneas nucleadas y de médula ósea son 100

veces mayores que las concentraciones en plasma. El volumen de distribución cantidades sobre 1.500 l/sqm o si se asume 1,7 sqm de area de superficie corporal y 70 kg de peso, sobre 13 l/kg.

Metabolismo o Biotransformación

Idarubicina se metaboliza ampliamente a su metabolito activo idarubicinol por el CYP2C9 y CYP2D6 el cual está presente en el hígado pero también en otros tejidos.

Eliminación

Después de administración intravenosa a pacientes con funciones hepática y renal normales, idarubicina se elimina de la circulación sistémica con una semivida terminal plasmática de 11 a 25 horas. La semivida terminal plasmática del metabolito activo es de 41 a 69 horas. Los ratios de desaparición de idarubicina fueron con una semivida terminal media de 15 horas, comparables con las del plasma. La semivida terminal plasmática de idarubicinol en células fue de 72 horas.

El medicamento se elimina mediante excreción biliar y renal (menos del 10% del medicamento y metabolitos excretados por riñones), principalmente en forma de idarubicinol.

Poblaciones especiales

La insuficiencia renal o hepática puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de idarubicina.

Población pediátrica

Las determinaciones farmacocinéticas en 7 pacientes pediátricos que recibieron idarubicina intravenosa en dosis desde 15 a 40 mg/m² durante 3 días de tratamiento, mostraron una mediana de semivida de 8.5 horas (rango: 3.6 – 26.4 horas). El metabolito activo idarubicinol, acumulado durante los 3 días de tratamiento, mostraba una mediana de semivida de 43.7 horas (rango: 27.8 - 131 horas). En otro estudio distinto, las determinaciones farmacocinéticas realizadas en 15 pacientes pediátricos que recibieron idarubicina oral en dosis desde 30 a 50 mg/m² durante 3 días de tratamiento, la concentración plasmática máxima de idarubicina fue de 10.6 ng/ml (rango: 2.7 – 16.7 ng/ml a una dosis de 40 mg/m²). La mediana de la semivida de eliminación de idarubicina fue de 9.2 horas (rango: 6.4-25.5 horas). Se observó una acumulación significativa durante los 3 días del periodo de tratamiento. El valor observado de la semivida de eliminación de idarubicina después de la administración IV fue comparable al valor tras la administración oral en pacientes pediátricos.

En adultos, tras la administración oral de idarubicina entre 10 a 60 mg/m², ésta se absorbió rápidamente alcanzando concentraciones plasmáticas máximas de 4 – 12.65 ng/ml entre 1 y 4 horas tras la administración de la dosis. La semivida de eliminación fue de 12.7±6.0 horas (media± DE). Tras la administración intravenosa de idarubicina en adultos, la semivida de eliminación l fue de 13.9±5.9 horas, similar a la observada tras la administración oral.

Como la cmax de idarubicina es similar en niños y adultos tras la administración oral, la cinética de absorción parece no diferir entre adultos y niños.

En ambas administraciones, oral e intravenosa, los valores de semivida de eliminación de idarubicina en niños y adultos varía:

Los valores de aclaramiento de 30 – 107.9 L/h/m² de idarubicina registrados para adultos son más altos que los valores de 18 – 33 L/h/m² registrados para población pediátrica. A pesar de que idarubicina tiene un alto volumen de distribución tanto en adultos y niños, sugiriendo que gran cantidad del medicamento se une a los tejidos, la más corta semivida de eliminación y el menor aclaramiento corporal no se justifican completamente por el menor volumen aparente de distribución más pequeña en niños en comparación con adultos.

Poblaciones especiales

La insuficiencia renal o hepática puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de idarubicina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Después de una dosis única de idarubicina en ratones, ratas y perros, se observaron efectos tóxicos sobre el sistema inmunológico, especialmente en perros, en el tracto gastrointestinal.

Durante el periodo de 13 semanas en el que se administraron dosis intravenosas únicas de 0,4 mg/kg y 0,3 mg/kg durante 3 días consecutivos, los órganos diana afectados fueron: sistema hemolinfático (disminución de leucocitos, eritrocitos, y parámetros relacionados y plaquetas; atrofia e involución del bazo y el timo), tracto gastrointestinal (inflamación del intestino y/o erosiones), hígado (necrosis, estenosis), riñón (degeneración tubular o atrofia), testículos (inhibición de la espermatogénesis).

Idarubicina es mutagénica. En una serie de pruebas sistémicas, este medicamento indujo a mutaciones en genes y cromosomas.

Idarubicina fue teratogénica y embriotóxica en ratas pero no en conejos.

Idarubicina fue carcinogénica en ratas, incluso tras administrar una única dosis por vía intravenosa.

En un estudio de tolerancia local en perros se produjo necrosis tras extravasación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Glicerol
Ácido clorhídrico diluido (para ajuste de pH)
Hidróxido de sodio al 10% (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Viales sin abrir:

2 años.

Estabilidad en uso tras dilución:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 14 días a 2-8°C y a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe ser utilizado inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas de 2 a 8°C, a menos que la dilución tenga lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

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

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de cristal transparente e incoloro tipo I con tapón de goma de halobutilo recubierto de fluoropolímero con o sin recubrimiento protector de plástico (Onco-Safe o *Sleeving*). Los viales están sellados con una cápsula de aluminio. “Onco-Safe” y *Sleeving* no entra en contacto con el medicamento y proporciona una protección adicional en el transporte, que aumenta la seguridad del personal médico y farmacéutico.

Tamaños de envase: 1x5mg/5ml, 5x5mg/5ml, 10x5mg/ml, 1x10mg/10ml, 5x10mg/10ml, 10x10mg/10ml, 1x20mg/20ml, 5x20mg/20ml, 10x20mg/20ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

- Este medicamento debe ser manipulado solamente por personal que ha sido instruido en las técnicas de manipulación segura de estas preparaciones.
- Las mujeres embarazadas deben ser excluidas para trabajar con este medicamento.
- El personal que manipule idarubicina debe llevar ropa de protección (p.ej., gafas protectoras, batas, guantes y mascarilla).
- Toda la manipulación se debe realizar en una cabina de seguridad o aislada.
- 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 empapándolo, y posteriormente aclarando con agua. La decoloración muestra la pérdida del potencial citostático.
- Todos los materiales de limpieza deberán desecharse como se ha indicado anteriormente.
- En caso de contacto accidental con la piel o los ojos, debe ser tratado inmediatamente mediante un lavado con abundante agua o con una solución de bicarbonato sódico, se debe buscar atención médica.
- Desechar la solución no utilizada.
- Idarubicina Sandoz es de un sólo uso.
- Solo deben utilizarse soluciones transparentes.
- Antes de su administración la solución se debe atemperar a la temperatura de la habitación.
- No se debe preparar idarubicina con más de 24 horas antes de su administración.
- Tener en cuenta el riesgo de contaminación bacteriana debido a la manipulación.

Administración intravenosa

Idarubicina se debe administrar solamente por vía intravenosa.

La perfusión se puede preparar diluyendo Idarubicina Sandoz con cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%.

Alternativamente, el volumen no diluido de producto requerido puede ser administrado lentamente a través de un sistema de perfusión intravenosa por el que esté pasando durante 5 a 10 minutos o mediante perfusión intravenosa libre con cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%.

No se recomienda la inyección directa debido al riesgo de extravasación, que puede ocurrir en incluso con un retorno adecuado de la sangre mediante la aspiración de la aguja (ver sección 4.4).

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan sido utilizados para su reconstitución, dilución y administración, se realizará de acuerdo con la normativa del hospital sobre agentes citotóxicos relativos a la legislación actual sobre eliminación de residuos peligrosos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2019