

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zavedos 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 1 mg de hidroclicloruro de idarubicina.

Cada vial de 5 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 5 mg de hidroclicloruro de idarubicina.

Cada vial de 10 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de hidroclicloruro de idarubicina.

Cada vial de 20 ml de concentrado para solución para perfusión 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 límpida de color rojo anaranjado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Zavedos, fármaco antimetabólico y citotóxico, puede ser utilizado solo o en regímenes de quimioterapia combinada con otros fármacos antineoplásicos.

Zavedos está indicado en el tratamiento de:

Adultos

- Leucemia mieloide aguda para inducción de la remisión como tratamiento de primera línea o para inducción de remisión en pacientes recidivantes o refractarios.
- Leucemia linfocítica aguda como tratamiento de segunda línea.

Población pediátrica

- Leucemia mieloide aguda para inducción de la remisión como tratamiento de primera línea, en combinación con citarabina.
- Leucemia linfocítica aguda como tratamiento de segunda línea.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis se calcula normalmente basándose en el área de la superficie corporal.

Leucemia mieloide aguda

Adultos: El esquema de dosis aconsejado es 12 mg/m² diarios, por vía intravenosa, durante 3 días en combinación con citarabina.

Zavedos también puede ser administrado como fármaco único y en combinación a dosis de 8 mg/m² diarios, por vía intravenosa, durante 5 días.

Población pediátrica: El esquema de dosis aconsejado es 10-12 mg/m² diarios, por vía intravenosa, durante 3 días, en combinación con citarabina.

Leucemia linfocítica aguda

Adultos: Como fármaco único la dosis aconsejada es 12 mg/m² diarios, por vía intravenosa, durante 3 días.

Población pediátrica: Como fármaco único la dosis aconsejada es 10 mg/m² diarios, por vía intravenosa, durante 3 días.

NOTA: Estas son pautas generales. Consulte los protocolos específicos para determinar la dosis exacta.

Insuficiencia renal y/o hepática

No se dispone de datos suficientes para el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, pero se debe considerar la reducción de la misma cuando los niveles séricos de bilirrubina y/o creatinina en estos pacientes sean superiores a 2,0 mg/100 ml (ver sección 4.4). Zavedos no debe ser administrado a pacientes con insuficiencia hepática y/o renal graves (ver sección 4.3).

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

Forma de administración

Zavedos concentrado para solución para perfusión solamente se debe administrar lentamente por vía intravenosa a través de un sistema de perfusión intravenoso por el que esté pasando durante 5 a 10 minutos cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%.

No se recomienda la administración por 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. Una administración lenta a través de un sistema de perfusión intravenoso minimizará el riesgo de flebitis y/o extravasación perivenosa que puede conducir a celulitis y necrosis graves. La esclerosis venosa puede originarse por inyecciones en venas pequeñas o por inyecciones repetidas en la misma vena (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier otra antraciclina o antracenediona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática y/o renal grave.
- Infecciones no controladas.
- Miocardiopatías graves, arritmias graves o si se ha padecido recientemente un infarto miocárdico.
- Mielosupresión persistente.

- Tratamiento previo con dosis acumulativas máximas de hidroclicloruro de idarubicina y/o otras antracliclinas y antracenodionas (ver sección 4.4).
- Se debe suprimir la lactancia en madres que estén siendo tratadas con Zavedos (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Zavedos deberá ser administrado sólo bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de quimioterapia antineoplásica.

Esto asegura que pueda llevarse a cabo un tratamiento inmediato y eficaz de las complicaciones graves de la enfermedad (ejemplo: hemorragia, infecciones graves) y/o su tratamiento.

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

El medicamento puede producir una coloración roja de la orina durante 1-2 días después de su administración y los pacientes deben ser advertidos.

Trastornos cardíacos

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

Acontecimientos precoces (es decir, agudos).

Los efectos cardiotóxicos precoces de la idarubicina consisten principalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías electrocardiográficas 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 también bloqueo auriculoventricular y de rama. Estos efectos no anticipan generalmente el desarrollo posterior de un acontecimiento cardiotóxico retardado, rara vez tienen importancia clínica y generalmente no son una razón para interrumpir el tratamiento con idarubicina.

Acontecimientos tardíos (es decir, 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 posteriormente, varios meses o años después de completar el tratamiento. La aparición de una miocardiopatía retardada se manifiesta por una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva 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 cardíaca congestiva que pone en peligro la vida es la forma más grave de miocardiopatía inducida por antracliclinas y representa el efecto tóxico limitante de la dosis acumulativa del fármaco.

No se han definido los límites de la dosis acumulativa para hidroclicloruro de idarubicina intravenosa u oral. No obstante, en un 5% de los pacientes que recibieron por vía intravenosa dosis acumulativas de hidroclicloruro de idarubicina entre 150 mg/m² y 290 mg/m² se notificaron cardiomiopatías asociadas a la terapia. Según los datos disponibles, en los pacientes que recibieron por vía oral dosis totales acumulativas hasta de 400 mg/m² la probabilidad de padecer cardiotoxicidad era baja.

Un diagnóstico clínico precoz del daño miocárdico inducido por el fármaco, parece ser importante para instaurar un tratamiento farmacológico efectivo.

Deberá evaluarse la función cardíaca antes de que los pacientes se sometan al tratamiento para minimizar el riesgo de que se produzca una alteración cardíaca grave del tipo descrito para otras antracliclinas. El riesgo puede reducirse mediante un seguimiento regular de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el tratamiento, interrumpiendo en seguida la administración de idarubicina al primer signo de

función alterada. El método cuantitativo apropiado para evaluar repetidamente la función cardíaca (evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) incluye una gammagrafía con adquisición sincronizada múltiple (MUGA) o ecocardiografía. Se recomienda realizar una evaluación de la función cardíaca 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 concordar a lo largo del 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 fármacos con capacidad para suprimir la contractilidad cardíaca u otros fármacos cardiotoxícos (por ejemplo trastuzumab). Las antraciclinas, incluyendo idarubicina, no deberían administrarse en combinación con otros agentes cardiotoxícos a menos que se realice un cuidadoso seguimiento de la función cardíaca del paciente (ver sección 4.5). En pacientes que reciban antraciclinas tras la finalización del tratamiento con otros agentes cardiotoxícos, especialmente de vida media prolongada como trastuzumab, puede aumentar el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media descrita de trastuzumab es variable. La sustancia puede permanecer en sangre hasta 7 meses. Por ello cuando sea posible, no se deberían administrar antraciclinas hasta pasados 7 meses de la finalización del tratamiento con trastuzumab. En el caso de que no sea posible, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Se realizará un seguimiento especialmente cuidadoso 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.

En lactantes 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 aditiva.

Trastornos vasculares

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

El medicamento no deberá ser inyectado a pacientes con depresión de médula ósea inducida por terapia previa o radioterapia a menos que el beneficio justifique el riesgo.

Zavedos es un potente supresor de la médula ósea. La mielosupresión ocurrirá en todos los pacientes incluso a las dosis terapéuticas, por lo que 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 células blancas en sangre.

La toxicidad hematológica de idarubicina se manifiesta principalmente con leucopenia y /o granulocitopenia (neutropenia) reversibles y dosis dependientes. Éstos son, con más frecuencia, los efectos tóxicos agudos limitantes de la dosis. La leucopenia y la neutropenia son generalmente graves. También pueden producirse 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. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragias, hipoxia tisular o incluso muerte.

Se deberá disponer de unas instalaciones con laboratorio y de los medios apropiados para monitorizar la tolerancia al fármaco y proteger al paciente de su posible toxicidad. Deberá ser posible instaurar un tratamiento rápido y eficaz en caso de que se produzca un estado hemorrágico grave y/o una infección grave.

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 fármacos 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 emetógena. Generalmente aparece mucositis (principalmente estomatitis y con menor frecuencia esofagitis) de manera temprana, tras la administración del fármaco que, si es grave, puede progresar a ulceraciones de la mucosa en algunos días. La mayoría de los pacientes se recuperan de este efecto adverso hacia la tercera semana de tratamiento.

Insuficiencia renal y hepática

La alteración de la función renal y hepática 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 de 2 mg/100 ml. Con otras antraciclinas, si los niveles séricos están en un rango de 1,2-2,0 mg/100 ml sus dosis se reducen un 50 % (ver sección 4.2).

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 (ver sección 4.2.).

Extravasación

Una extravasación de idarubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones tisulares importantes (formación de vesículas, celulitis intensa) y necrosis. En caso de aparición de signos o síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de idarubicina, la perfusión del fármaco deberá interrumpirse inmediatamente.

En casos de extravasación el dexrazoxano puede ser usado para prevenir o reducir las lesiones tisulares.

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 fármaco (síndrome de lisis tumoral). Deberán evaluarse los niveles de ácido úrico en sangre así como los de 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 reducir al mínimo las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Trastornos inmunológicos

Como consecuencia de la inmunosupresión producida por idarubicina se ve aumentada la susceptibilidad a las infecciones. La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas (como la de la fiebre amarilla) a pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos, incluyendo idarubicina, puede producir

infecciones graves o mortales. La vacunación con vacunas vivas debe ser evitada en pacientes en tratamiento con idarubicina. Las vacunas inactivadas o muertas pueden ser administradas, pero la respuesta a éstas puede verse reducida.

Trastorno en el aparato reproductor

Idarubicina puede causar genotoxicidad. Se recomienda a los hombres y mujeres tratados con hidroclicloruro de idarubicina que adopten medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y durante un periodo después del tratamiento.

Se recomienda a los hombres tratados con hidroclicloruro de idarubicina, si es apropiado y posible, que pidan consejo referente a la conservación de su esperma antes del tratamiento, debido a que el tratamiento puede causar esterilidad irreversible (ver sección 4.6). Se debe aconsejar a los pacientes que deseen tener hijos tras la finalización del tratamiento, que lo consulten primero con un especialista adecuado.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Zavedos es un potente mielosupresor y su combinación con otros regímenes de quimioterapia que contengan otros medicamentos de acción similar puede llevar a efectos tóxicos aditivos, especialmente sobre la médula ósea, efectos hematológicos y gastrointestinales (ver sección 4.4).

El uso de idarubicina junto con otros medicamentos quimioterápicos potencialmente cardiotoxicos o con otros fármacos cardioactivos (por ejemplo bloqueantes de los canales de calcio) requiere un seguimiento de la función cardíaca durante todo el tratamiento (ver sección 4.4).

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

Los cambios en la función hepática o renal, inducidos por terapias concomitantes pueden afectar al metabolismo, a la farmacocinética, a la eficacia terapéutica y/o a la toxicidad de idarubicina (ver sección 4.4).

No se recomienda el uso concomitante de vacunas vivas-atenuadas (ejemplo: fiebre amarilla), debido al riesgo de enfermedades sistémicas potencialmente mortales. El riesgo aumenta en pacientes inmunosuprimidos debido a su enfermedad. Se debe utilizar una vacuna inactivada si está disponible.

En la combinación de anticoagulantes orales y la quimioterapia contra el cáncer, se recomienda con frecuencia un aumento de la monitorización del INR (International Normalised Ratio), ya que no se puede excluir el riesgo de una interacción.

Ciclosporina A: La coadministración de ciclosporina A como quimiosensibilizador solo aumentó significativamente la AUC de idarubicina (1,78 veces) y la AUC de idarubicinol (2,46 veces) en pacientes con leucemia aguda. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción. Puede ser necesario un ajuste de dosificación en algunos pacientes.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de hidroclicloruro de idarubicina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). No se debe utilizar idarubicina durante el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique el potencial riesgo al feto. La paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas y que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con idarubicina y durante al menos 6,5 meses después de la

última dosis. Se debe aconsejar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con idarubicina y durante al menos 3,5 meses después de la última dosis (ver sección 4.4).

Lactancia

Se desconoce si idarubicina y sus metabolitos se excretan en leche materna. Dado que otras antraciclina se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes causadas por la idarubicina, se debe advertir a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con idarubicina y durante al menos 14 días después de la última dosis.

Fertilidad

Idarubicina puede inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos. Por esta razón, los hombres en tratamiento con idarubicina deben emplear métodos anticonceptivos eficaces durante al menos 3,5 meses después de la última dosis (ver sección 4.4). Tanto los hombres como las mujeres deben buscar asesoramiento sobre la preservación de la fertilidad antes del tratamiento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En la tabla a continuación, se listan todas las reacciones adversas de acuerdo a la clasificación de órganos y por frecuencia (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 ($< 1/10.000$) y no conocida (no se puede estimar la frecuencia en base a los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órgano	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 ($< 1/10.000$)	No conocidas (no se puede estimar la frecuencia en base a los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección		Sepsis, septicemia			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Leucemia secundaria (leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico)			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, leucopenia grave, neutropenia grave y anemia					Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico					Anafilaxia	

Sistema de clasificación de órgano	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy raras (<1/10.000)	No conocidas (no se puede estimar la frecuencia en base a los datos disponibles)
Trastornos endocrinos	Anorexia		Deshidratación			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperuricemia			Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso				Hemorragias cerebrales		
Trastornos cardiacos		Bradicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia sinusal, taquiarritmias, disminución asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, miocardiopatías**	Infarto de miocardio, ECG anormal *		Pericarditis, miocarditis, bloqueo auriculo-ventricular, bloqueo de rama	
Trastornos vasculares		Hemorragias, flebitis local, tromboflebitis	Shock		Tromboembolismo, sofocos	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, mucositis /estomatitis diarrea, dolor abdominal o sensación de ardor	Hemorragia gastrointestinal, dolor de estómago	Esofagitis, colitis (incluyendo enterocolitis grave/enterocolitis neutropénica con perforación)		Erosión y ulceración gástrica	
Trastornos hepatobiliares		Elevación de las enzimas hepáticas y de la				

Sistema de clasificación de órgano	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy raras (<1/10.000)	No conocidas (no se puede estimar la frecuencia en base a los datos disponibles)
		bilirrubina				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Erupción, prurito, hipersensibilidad de la piel irradiada ('reacción de recuerdo a la radiación')	Urticaria, hiperpigmentación de la piel y de las uñas, celulitis (puede ser grave), necrosis tisular		Eritema acral	Reacción local
Trastornos renales y urinarios	Orina de coloración roja durante 1-2 días después de la administración					
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, dolor de cabeza, escalofríos					

* No hay cambios específicos en el segmento ST

** Ver sección 4.4 para signos y síntomas asociados

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Sistema hematopoyético

La mielosupresión pronunciada es la reacción adversa más grave del tratamiento con idarubicina. Sin embargo, es necesaria para la erradicación de las células leucémicas (ver sección 4.4).

Cardiotoxicidad

Es la forma más grave de miocardiopatía inducida por antraciclinas con riesgo para la vida y representa una toxicidad acumulativa que limita la dosis.

Gastrointestinal

Estomatitis y causas graves de ulceración de la mucosa, deshidratación causada por vómitos y diarrea; riesgo de perforación de colon, etc.

Vía de administración

Flebitis/tromboflebitis y medidas de prevención, ver sección 4.2; infiltraciones paravenosas no deseadas pueden causar dolor, celulitis grave y necrosis en los tejidos.

Otras reacciones adversas: hiperuricemia

Prevención de los síntomas mediante hidratación, alcalinización de la orina y profilaxis con alopurinol pueden minimizar potencialmente las complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Población pediátrica

Las reacciones adversas son similares en adultos y niños, a excepción de una mayor sensibilidad de los niños a la toxicidad cardíaca inducida por la antraciclina (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

Dosis muy altas de idarubicina pueden causar toxicidad miocárdica aguda en 24 h y mielosupresión grave en una o dos semanas. En estos casos se instaurarán diversas medidas tales como transfusiones sanguíneas y protección ambiental del paciente. Se han observado insuficiencias cardíacas retardadas hasta varios meses después de la sobredosis con antraciclinas. Los pacientes deberán ser cuidadosamente observados y en caso de que los signos de insuficiencia cardíaca volviesen a aparecer, deberá instaurarse un tratamiento convencional.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas. Antraciclinas y sustancias relacionadas, código ATC: L01DB06

Mecanismo de acción

Idarubicina, antraciclina análoga de daunorubicina, es un fármaco antimitótico y citotóxico que se intercala en el ADN interactuando con la topoisomerasa II y tiene un efecto inhibitor en la síntesis del ácido nucleico.

La ausencia de un grupo metoxi 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 mórvidos 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 la rata, idarubicinol, administrado a las mismas dosis que el fármaco precursor, es claramente menos cardiotóxico que idarubicina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En adultos, tras la administración oral de 10 a 60 mg/m² de idarubicina, la idarubicina fue rápidamente absorbida alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas de 4 - 12,65 ng/ml en un plazo de 1 a 4 horas después de la administración. La semivida terminal fue de 12,7±6,0 hora (media±DE). Tras la administración intravenosa de idarubicina en adultos, la semivida terminal fue de 13,9±5,9 horas, similar a la observada después de la administración oral.

Después de la administración intravenosa, la idarubicina se metaboliza ampliamente a su metabolito activo, idarubicinol, el cual se elimina más lentamente con una semivida plasmática de 41 a 69 horas.

El medicamento se elimina mediante excreción biliar y renal, principalmente en forma de idarubicinol.

Estudios de concentraciones del medicamento en las células (células sanguíneas nucleadas y de médula ósea) realizados en pacientes leucémicos han mostrado que las concentraciones celulares máximas se alcanzan a los pocos minutos después de la inyección.

Las concentraciones de idarubicina e idarubicinol en células sanguíneas nucleadas y de la médula ósea son cien veces mayores que las concentraciones plasmáticas.

Las velocidades de desaparición de idarubicina en plasma y en células fueron casi comparables a la semivida terminal, aproximadamente de 15 horas. La semivida terminal de idarubicinol en células fue aproximadamente de 72 horas.

Población pediátrica

Las medidas farmacocinéticas en 7 pacientes pediátricos a los que se administró hidrocloreto de idarubicina por vía intravenosa en dosis que oscilaban entre 15 y 40 mg/m² durante los 3 días de tratamiento, mostraron una mediana de la semivida de la idarubicina de 8,5 horas (intervalo: 3,6 – 26,4 horas). El metabolito activo, idarubicinol, se acumuló durante los 3 días de tratamiento, exhibiendo una mediana de la semivida de 43,7 horas (intervalo: 27,8-131 horas).

En un estudio diferente, las medidas farmacocinéticas en 15 pacientes pediátricos a los que se administró hidrocloreto de idarubicina por vía oral en dosis que oscilaron entre 30 y 50 mg/m² durante los 3 días de tratamiento, la concentración plasmática máxima de idarubicina fue de 10,6 ng/ml (intervalo 2,7 – 16,7 ng/ml para la dosis de 40 mg/m²). La mediana de la semivida terminal de la idarubicina fue de 9,2 horas (intervalo: 6,4-25,5 horas). Se observó una acumulación significativa de idarubicinol durante el período de tratamiento de 3 días. El valor de la semivida terminal observado de la idarubicina después de la administración intravenosa fue comparable al observado tras la administración oral en pacientes pediátricos.

Dado que la C_{máx} de idarubicina es similar en niños y adultos tras la administración oral, la cinética de absorción no parece diferir entre adultos y niños.

Tras la administración tanto por vía oral como intravenosa, los valores de semivida de eliminación de idarubicina en niños y adultos son diferentes.

Los valores de aclaramiento corporal total de 30-107,9 l/h/m² de idarubicina observados en adultos son superiores a los valores de 18-33 l/h/m² observados en poblaciones pediátricas. Aunque la idarubicina tiene un volumen muy grande de distribución tanto en adultos como en niños, lo que sugiere que gran parte del medicamento se fija en los tejidos, la semivida de eliminación más reducida y el aclaramiento corporal total inferior no quedan totalmente explicados por el menor volumen aparente de distribución en niños en comparación con los adultos.

Insuficiencia renal y/o hepática

No se ha evaluado completamente la farmacocinética de idarubicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. Es de esperar que en pacientes con disfunción hepática grave o moderada el metabolismo de idarubicina se vea alterado conduciendo a un aumento de los niveles sistémicos del medicamento. La insuficiencia renal también puede afectar a la disponibilidad de idarubicina. Por lo tanto, se deberá considerar una reducción de la dosis en pacientes con alteración hepática o renal (ver sección 4.2 y 4.4) y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave (ver sección 4.3).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En la mayoría de los estudios *in vitro* e *in vivo*, idarubicina resultó ser genotóxica. La idarubicina intravenosa fue carcinogénica (como otras antraciclinas y otros medicamentos citotóxicos), tóxica para los órganos reproductivos, embriotóxica y teratogénica en ratas. Los efectos de idarubicina intravenosa administrada a las ratas y a sus crías durante el periodo peri y post natal a dosis de hasta 0.2 mg/kg/día no fueron relevantes. No se sabe si el medicamento es excretado por la leche materna. En estudios de seguridad local en perros se vio que la extravasación del medicamento causa necrosis tisular.

Los estudios revelaron que la Dosis Letal 50 (DL₅₀) para hidrocloreto de idarubicina intravenosa es 4,4 mg/kg en ratones, 2,9 mg/kg en ratas y 1,0 mg/kg en perros. Después de una dosis única de idarubicina se vieron efectos tóxicos sobre el sistema hematolinfopoyético y, especialmente en perros, en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, los efectos tóxicos observados en ratas y perros después de una administración intravenosa repetida afectan al sistema hematolinfopoyético, tracto gastrointestinal, riñón, hígado y a los órganos reproductores, tanto femeninos como masculinos.

Los estudios subagudos de cardiotoxicidad indicaron que idarubicina intravenosa, solo a dosis letales, era ligera o moderadamente cardiotoxica, mientras que doxorubicina y daunorubicina, a dosis no letales, producían claros daños sobre el miocardio.

Se realizaron estudios toxicológicos comparativos con doxorubicina y daunorubicina para determinar la relación riesgo/beneficio de idarubicina. Idarubicina se ensayó en los animales de laboratorio habituales (ratón, rata, conejo y perro). La vía de administración utilizada principalmente en los animales fue la intravenosa, excepto en los estudios de toxicidad aguda en los que se emplearon también las vías oral, subcutánea e intraperitoneal. Se administraron dosis que oscilaban entre las asintomáticas y las tóxicas o letales.

La toxicidad sistémica esperada de idarubicina en clínica debe considerarse equivalente a la de doxorubicina, teniendo en cuenta las diferencias en dosis y planes de tratamiento. La toxicidad de idarubicina se manifiesta sobre todo en el sistema hematolinfopoyético, mientras que la cardiotoxicidad resultó más baja que doxorubicina y daunorubicina cuando se valoraron, teniendo en cuenta la mayor actividad antitumoral de idarubicina en la leucemia mûrida.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Glicerol (E-422)
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Idarubicina no debe mezclarse con otros medicamentos. Zavedos no debe mezclarse con heparina ya que da lugar a la formación de un precipitado. Debe evitarse el contacto con cualquier solución de pH alcalino, ya que podría dar lugar a una degradación del medicamento.

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

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir: 3 años.

Vial abierto: Cada vial es para un único uso, deberá usarse inmediatamente tras su apertura y cualquier porción del contenido del vial no utilizada deberá desecharse.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 35 días a 2-8 °C y 7 días a 25 °C, protegido de la luz.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente.

Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C).

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio transparente con tapón de goma de silicona halobutilo sellado con una cápsula de aluminio con cierre de plástico flip-off.

Los viales están recubiertos por un plástico protector denominado “ONCO_TAIN®”, para reducir el riesgo de derrame en caso de rotura.

Zavedos se presenta en viales de 5 ml, 10 ml y 20 ml envasados en cajas de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Zavedos deberá ser administrado por personal especializado en quimioterapia para leucemias.

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

- El personal deberá ser instruido en las técnicas de manipulación.
- Las mujeres embarazadas evitarán manipular este medicamento.
- El personal que manipule idarubicina deberá llevar ropa de protección: gafas protectoras, batas, y guantes y mascarillas desechables.
- Realizar la manipulación en una zona designada para ello (preferiblemente bajo sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo deberá protegerse mediante un papel absorbente, plastificado y desechable).
- Todo el material utilizado para la administración o limpieza, incluyendo los guantes, deberá disponerse en bolsas de materiales residuales de alto riesgo para su destrucción mediante incineración a alta temperatura.
- Cualquier derrame o escape deberá tratarse con solución de hipoclorito de sodio diluida (cloro al 1% disponible), preferiblemente por remojado, y posteriormente con agua.
- En caso de contacto accidental con la piel o los ojos, debe ser tratado inmediatamente mediante un lavado con abundante agua o jabón y agua o con una solución de bicarbonato sódico.
- En caso de contacto con los ojos, retirar el/los párpado/s y lavar el/los ojo/s afectado/s con abundante cantidad de agua durante 15 minutos por lo menos. Posteriormente, procurar atención médica.
- Lavarse siempre las manos después de quitarse los guantes.

- Desechar la solución no utilizada.

Eliminación:

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zavedos 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

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

Mayo 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2022