

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Idarubicina Accord 1 mg/ ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 5 ml contiene 5 mg de hidrocloreuro de idarubicina.

Cada vial de 10 ml contiene 10 mg de hidrocloreuro de idarubicina.

Cada vial de 20 ml contiene 20 mg de hidrocloreuro de idarubicina.

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución de color rojo anaranjado transparente, libre de partículas visibles suspendidas.

pH: 3 – 4,5

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Agente citotóxico y antimetabólico.

Adultos

- Para el tratamiento de primera línea de la leucemia mieloide aguda (LMA) para inducción de la remisión o para inducción de remisión en pacientes recidivantes o refractarios.

- Para el tratamiento de segunda línea leucemia linfocítica aguda (LLA) recidivante.

Niños

- Para el tratamiento de primera línea de la leucemia mieloide aguda (LMA), en combinación con citrabin, para inducción de la remisión.

- Para el tratamiento de segunda línea leucemia linfocítica aguda (LLA) recidivante.

Idarubicina Accord puede ser utilizada en regímenes de quimioterapia combinada con otros fármacos antineoplásicos (ver sección 4.2).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis se calcula normalmente basándose en el área de la superficie corporal (mg/m^2). Para uso intravenoso.

Leucemia mieloide aguda (LMA)

Adultos: En leucemia mieloide aguda la dosis recomendada es $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ diarios por vía intravenosa durante 3 días en combinación con citarabina. También puede ser administrado en monoterapia o en combinación a dosis de $8 \text{ mg}/\text{m}^2$ diarios por vía intravenosa durante 5 días.

Niños: El rango de dosis recomendada es 10-12 mg/m² diarios por vía intravenosa durante 3 días en combinación con citarabina.

Leucemia linfocítica aguda (LLA):

Adultos: En monoterapia la dosis recomendada es 12 mg/m² diarios por vía intravenosa durante 3 días.

Niños: En monoterapia la dosis recomendada es 10 mg/m² diarios por vía intravenosa durante 3 días.

Nota: Esto sólo son directrices generales. Consultar los protocolos individuales para la dosificación exacta.

Todos los esquemas de dosificación deben tener en cuenta el estado hematológico del paciente y las dosificaciones de otros medicamentos citotóxicos cuando se usan en combinación.

Forma de administración

La administración intravenosa de idarubicina debe realizarse con cuidado. Se recomienda la administración de idarubicina a través de un sistema de perfusión intravenosa, diluida por el que esté pasando durante 5 a 10 minutos cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%. Esta técnica minimiza el riesgo de flebitis y/o extravasación perivenosa que puede conducir a celulitis, vesicación y necrosis graves. La inyección directa no se recomienda, debido al riesgo de extravasación, que puede ocurrir incluso con un adecuado retorno sanguíneo por aspiración a través de la aguja.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a cualquier otra antraciclina o antracenodiona.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave.
- Infecciones no controladas.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Arritmias graves.
- Infarto de miocardio reciente.
- Mielosupresión persistente.
- Tratamiento previo con dosis acumulativas máximas de idarubicina y/o otras antraciclinas y antracenodionas (ver sección 4.4).

Se debe suprimir la lactancia en madres durante el tratamiento (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

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

Esto garantiza que se puedan llevar a cabo los tratamientos inmediatos y efectivos a las complicaciones graves de la enfermedad y/o su tratamiento (p. ej. hemorragia, infecciones severas)

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

Función cardíaca

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

Acontecimientos precoces (es decir, agudos). Los efectos cardiotoxicos 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 cardiotoxico 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 a 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 antraciclina y representa el efecto tóxico limitante de la dosis acumulativa del fármaco.

No se han definido los límites de la dosis acumulativa para hidrocloreto de idarubicina intravenosa u oral. No obstante, en un 5% de los pacientes que recibieron por vía intravenosa dosis acumulativas 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 de hidrocloreto de idarubicina hasta de 400 mg/m² la probabilidad de padecer cardiotoxicidad era baja.

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 antraciclina. Se puede disminuir el riesgo 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 antraciclina. 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 antraciclina o antracenosodionas, uso concomitante de fármacos con capacidad para suprimir la contractilidad cardíaca u otros fármacos cardiotoxicos (por ejemplo trastuzumab). Las antraciclina, incluyendo idarubicina, no deberían administrarse en combinación con otros agentes cardiotoxicos a menos que se realice un cuidadoso seguimiento de la función cardíaca del paciente (ver sección 4.5). En pacientes que reciban antraciclina tras el tratamiento con otros agentes cardiotoxicos, 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 antraciclina 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 antraciclina.

Es probable que la toxicidad de idarubicina y de otras antraciclina o antracenosodionas sea aditiva.

Toxicidad hematológica

Idarubicina es un potente supresor de la médula ósea. La mielosupresión grave ocurrirá en todos los pacientes a los que se administre la dosis terapéutica 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 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 para este medicamento.

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. Si ocurre neutropenia febril, se recomienda tratamiento con antibióticos vía intravenosa.

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 fármacos 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.

Gastrointestinales

Idarubicina es emetogénica. Aparece mucositis (principalmente estomatitis y con menor frecuencia esofagitis) generalmente poco después de la administración del fármaco 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 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 fármaco estaba contraindicado cuando los niveles séricos de bilirrubina y/o creatinina excedían de 2,0 mg/dl. Con otras antraciclinas, si los niveles séricos de bilirrubina están en un rango de 1,2 - 2,0 mg/dl sus dosis se reducen generalmente 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.

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.

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.

Efectos inmunosupresores/Aumento de la susceptibilidad a infecciones

Como consecuencia de la inmunosupresión producida por idarubicina se ve aumentada la susceptibilidad a las infecciones. La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas 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 pueden ser administradas, pero la respuesta a éstas puede verse reducida.

Sistema reproductor

Se recomienda que los varones en tratamiento con idarubicina usen métodos contraceptivos efectivos. Debido a que el tratamiento puede causar esterilidad irreversible, se recomienda que pidan consejo referente a la conservación de su esperma antes del tratamiento (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.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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).

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

Puede producirse 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 (ejemplo: 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 INR (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

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 y sus metabolitos se excretan en leche materna. Las madres no deben dar el pecho durante el tratamiento con hidrocloreuro de idarubicina.

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).

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.

4.8. Reacciones adversas

Lista de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se establecen según la siguiente convención:

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).

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infección.

Poco frecuentes: Sepsis, septicemia.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Poco frecuentes: Leucemia secundaria (leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Anemia, leucopenia grave y neutropenia, trombocitopenia.

Frecuencia no conocida: 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.

Poco frecuentes: Síndrome de lisis tumoral.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Hemorragias cerebrales

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Bradicardia, taquicardia sinusal, taquiarritmia, reducciones asintomáticas de la fracción de eyección ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatías (ver sección 4.4 en relación a los signos y síntomas asociados).

Poco frecuentes: Anomalía en ECG (p.ej. cambios del segmento no específico ST), infarto de miocardio.

Muy raras: Pericarditis, miocarditis, bloqueo atrio-ventricular y de la rama derecha.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hemorragia, flebitis local, tromboflebitis

Poco frecuentes: Shock

Muy raras: tromboembolismo, 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 (incluyendo enterocolitis/enterocolitis neutropénica grave con perforación)

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

Frecuentes: Eritema, picor, hipersensibilidad de la piel irradiada (reacción de retirada de radiación).

Poco frecuentes: Hiperpigmentación de la piel y de las uñas, urticaria, celulitis (posiblemente grave), 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

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 de la ficha técnica; 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.

Población pediátrica

Los efectos no deseados son parecidos en adultos y en niños excepto por una mayor susceptibilidad a toxicidad cardíaca inducida por antraciclinas en niños (ver sección 4.4)

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 h y mielosupresión grave en una o dos semanas. Se han observado insuficiencias cardíacas retardadas hasta varios meses después de la sobredosis con antraciclinas.

Los pacientes tratados con idarubicina oral deben monitorizarse por posible hemorragia gastrointestinal y daño mucosal grave.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Idarubicina, antraciclina que se intercala en el DNA interactuando con la enzima topoisomerasa II y tiene un efecto inhibitor en la síntesis del ácido nucléico. La modificación de la 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 mûridos administrada tanto por vía intravenosa como por vía oral. Los estudios "in vitro" realizados en c elulas 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 f armaco precursor, es claramente menos cardiotóxico que idarubicina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral en adultos de idarubicina a 10-60 mg/m² idarubicina se absorbe rápidamente con un concentración plasmática máxima de 4-12,65 ng/ml alcanzados en 1 a 4 horas después de la dosis. La semivida terminal fue 12,7±6,0 horas (media±DE). Después de la administración intravenosa de idarubicina en adultos la semivida terminal fue de 13,9±5,9 horas, parecida a la observada en la administración oral.

Después de administración intravenosa 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 f armaco se elimina mediante excreción biliar y renal, principalmente en forma de idarubicinol.

Estudios de concentraciones del f armaco en las c elulas (c elulas 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 c elulas sanguíneas nucleadas y de la médula ósea son más de cien veces mayores que las concentraciones plasmáticas. Las velocidades de desaparición de idarubicina en plasma y en c elulas fueron casi comparables a la semivida terminal, aproximadamente de 15 horas. La semivida terminal de idarubicinol en c elulas fue aproximadamente de 72 horas.

Población pediátrica

Las mediciones farmacocinéticas en 7 pacientes pediátricos que recibieron idarubicina intravenosa en dosis de 15 a 40 mg/m²/3 días de tratamiento mostraron un media de semivida de idarubicina de 8,5 horas (rango: 3,6 – 26,4 horas). EL metabolito activo, idarubicinol, acumulado durante los 3 días de tratamiento, mostró una media de semivida de 43,7 horas (rango: 27,8-131 horas).

En un estudio separado, las mediciones farmacocinéticas en 15 pacientes pediátricos que recibieron idarubicina oral en dosis de 30 a 50 mg/m²/3 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 media de semivida terminal de idarubicina fue de 9,2 horas (rango: 6,4 – 25,5 horas). Una acumulación significativa de idarubicinol fue observada durante los 3 días de tratamiento. Los valores de semivida terminal observada de idarubicina después de administración intravenosa fueron comparables con los que siguieron a la administración oral en pacientes pediátricos.

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

Después de la administración oral e intravenosa, los valores de semivida de eliminación de idarubicina en niños y adultos difirieron:

Los valores de aclaramiento total corporal de 30 – 107,9 L/h/m² para idarubicina reportada en adultos son más altos que los valores de 18 – 33 L/h/m² reportados para las poblaciones pediátricas. A pesar de que idarubicina tiene un volumen de distribución muy grande tanto en niños como en adultos, se sugiere que la mayor parte del f armaco se une a tejidos, la semivida de eliminación más corta y el aclaramiento corporal total más bajo no se explican completamente por el aparentemente menor volumen de distribución en niños comparado con los adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios revelaron que la Dosis Letal 50 (DL₅₀) para 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 cardiopoyética, mientras que doxorubicina y daunorubicina, a dosis no letales, producían claros daños sobre el miocardio.

En la mayoría de los estudios in vitro e in vivo, idarubicina resultó ser genotóxica. La idarubicina intravenosa fue tóxica para los órganos reproductivos, y 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 fármaco es excretado por la leche materna. En estudios de seguridad local en perros se vio que la extravasación del fármaco causa necrosis tisular.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Glicerol

Ácido clorhídrico concentrado

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Debe evitarse el contacto con cualquier solución de pH alcalino, ya que podría dar lugar a una degradación del fármaco. Idarubicina no debe mezclarse con heparina ya que da lugar a la formación de un precipitado. Este medicamento no debe mezclarse con otros salvo los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

Utilizar inmediatamente después de la primera apertura.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C – 8°C). Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I incoloro con un tapón de caucho de clorobutilo, sellado con una tapa de aluminio con un tapa desprendible de plástico naranja.

1 vial con 5 ml de concentrado para solución para perfusión

1 vial con 10 ml de concentrado para solución para perfusión

1 vial con 20 ml de concentrado para solución para perfusión

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La administración de Idarubicina Accord debe ser sólo por vía intravenosa, diluida a través de un sistema de perfusión intravenosa por el que esté pasando durante 5 a 10 minutos, cloruro de sodio al 0,9% o

dextrosa al 5%. Esta técnica minimiza el riesgo de trombosis y extravasación perivascular que puede conducir a celulitis grave y necrosis. La fleboesclerosis puede ser resultado de la inyección en venas pequeñas o inyecciones repetidas en la misma vena.

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

- El personal deberá ser instruido en las técnicas de correcta manipulación.
- Las mujeres embarazadas deben excluirse de manipular este medicamento.
- El personal que manipule idarubicina deberá llevar ropa de protección: gafas protectoras, batas, y guantes y mascarillas desechables.
- 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) y posteriormente con agua.

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 jabón y agua o con una solución de bicarbonato sódico; puede requerirse atención médica. Desechar la solución no utilizada.

Cualquier resto de medicamento, así como de todos los materiales utilizados para su dilución y administración deben ser destruidos según los procedimientos del hospital para agentes citotóxicos y en cumplimiento de la legislación vigente para la eliminación de residuos peligrosos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Fecha de la primera autorización: Enero 2018

Fecha de la Renovación de la autorización: Febrero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2021