

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CLORHIDRATO DE IDARUBICINA
Forma farmacéutica:	Liofilizado para solución inyectable IV
Fortaleza:	5 mg/vial
Presentación:	Estuche por 1 vial de vidrio incoloro y 1 ampolleta de vidrio incoloro con agua estéril para inyección con 5 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	MANA PHARMA S.L, Madrid, España.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es) , país (es):	KWALITY PHARMACEUTICAL LIMITED, Kangra, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	030-22D2
Fecha de Inscripción:	25 de mayo de 2022.
Composición:	
Cada vial contiene:	
Clorhidrato de idarubicina	5,0 mg
Cada ampolleta de diluyente contiene:	
Agua estéril para inyección	5,0 mL
Lactosa	50,0 mg
Agua para inyección	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar entre 15 °C y 25 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Agente citotóxico y antimitótico.

Adultos

Para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA), para la inducción de la remisión en pacientes no tratados o para la inducción de la remisión en pacientes en recaída o refractarios.

Para el tratamiento de segunda línea de la leucemia linfoblástica aguda (LLA)

recidivante.

Niños

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

Para el tratamiento de segunda línea de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) recidivante.

Idarubicina Accord se puede utilizar en regímenes de quimioterapia combinada con otros agentes citotóxicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la idarubicina o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a otras antraciclinas o antracenedionas

Insuficiencia hepática grave

Insuficiencia renal grave

Infecciones no controladas

Miocardopatía grave

Infarto de miocardio reciente

Arritmias graves

Mielosupresión persistente

Tratamiento previo con dosis máximas acumuladas de idarubicina y/u otras antraciclinas y antracenedionas (ver sección Advertencias y Precauciones)

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento farmacológico (ver sección Embarazo y Lactancia)

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

General

La idarubicina debe administrarse únicamente bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de quimioterapia citotóxica.

Esto asegura que se pueda llevar a cabo un tratamiento inmediato y eficaz de las complicaciones graves de la enfermedad y/o su tratamiento (p. ej., hemorragia, infecciones abrumadoras).

Los pacientes deben recuperarse de las toxicidades agudas debidas a tratamientos citotóxicos previos (como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) antes de comenzar el tratamiento con idarubicina.

Función cardíaca

La cardiotoxicidad es un riesgo conocido del tratamiento con antraciclinas que puede manifestarse como eventos tempranos (es decir, agudos) o tardíos (es decir, retardados).

Eventos tempranos (agudos): La cardiotoxicidad temprana de la idarubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías en el electrocardiograma (ECG), como cambios inespecíficos de la onda ST-T. También se han notificado taquiarritmias, incluidas contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia y bloqueo auriculoventricular y de rama del haz de His. Estos efectos no suelen ser predictores del desarrollo posterior de cardiotoxicidad retardada, rara vez tienen

importancia clínica y, por lo general, no son motivo para interrumpir el tratamiento con idarubicina.

Eventos tardíos (retrasados): la cardiotoxicidad tardía generalmente se desarrolla tarde en el curso de la terapia o dentro de los 2 a 3 meses posteriores a la finalización del tratamiento, pero también se han informado eventos posteriores, varios meses o años después de la finalización del tratamiento. La miocardiopatía tardía se manifiesta por una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia, hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. También se han informado efectos subagudos como pericarditis/miocarditis. La insuficiencia cardíaca congestiva potencialmente mortal es la forma más grave de miocardiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad acumulativa limitante de la dosis del fármaco.

No se han definido los límites de dosis acumulativos para el clorhidrato de idarubicina IV u oral. Sin embargo, se notificó cardiomiopatía relacionada con la idarubicina en el 5 % de los pacientes que recibieron dosis IV acumulativas de 150 a 290 mg/m². Los datos disponibles sobre pacientes tratados con dosis totales acumuladas de clorhidrato de idarubicina oral de hasta 400 mg/m² sugieren una baja probabilidad de cardiotoxicidad.

La función cardíaca debe evaluarse antes de que los pacientes reciban tratamiento con idarubicina y debe controlarse durante todo el tratamiento para minimizar el riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca grave. El riesgo puede reducirse mediante el control regular de la FEVI durante el curso del tratamiento, con la interrupción inmediata de la idarubicina ante el primer signo de deterioro de la función. Los métodos cuantitativos apropiados para la evaluación repetida de la función cardíaca (evaluación de la FEVI) incluyen la exploración o la ecocardiografía (ECHO) de adquisición múltiple sincronizada (MUGA). Se recomienda una evaluación cardíaca basal que consiste en un electrocardiograma acompañado de una gammagrafía cardíaca o miocárdica, o un ecocardiograma, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad aumentada.

Se deben realizar determinaciones repetidas de MUGA o ECHO de FEVI, particularmente con dosis acumuladas más altas de antraciclinas. La técnica utilizada para la evaluación debe ser consistente durante todo el seguimiento.

Los factores de riesgo de toxicidad cardíaca incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante en el área mediastínica/pericárdica, terapia previa con otras antraciclinas o agentes de antracenodiona y uso concomitante de fármacos capaces de suprimir la contractilidad cardíaca o fármacos cardiotóxicos (por ejemplo, trastuzumab). Las antraciclinas, incluida la idarubicina, no deben administrarse en combinación con otros agentes cardiotóxicos a menos que se controle de cerca la función cardíaca del paciente (ver sección Interacciones). Los pacientes que reciben antraciclinas después de suspender el tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente aquellos con vidas medias prolongadas, como trastuzumab, también pueden tener un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media informada de trastuzumab es variable. La sustancia puede permanecer en circulación hasta 7 meses. Por lo tanto, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclinas hasta 7 meses después de suspender trastuzumab cuando sea posible. Si esto no es posible, la función cardíaca del paciente debe ser monitoreada cuidadosamente.

La monitorización de la función cardíaca debe ser particularmente estricta en pacientes que reciben dosis acumulativas altas y en aquellos con factores de riesgo; sin embargo, la cardiotoxicidad con idarubicina puede ocurrir con dosis acumulativas más bajas, estén o no presentes factores de riesgo cardíaco.

En lactantes y niños parece haber una mayor susceptibilidad a la toxicidad cardíaca inducida por antraciclinas y se debe realizar una evaluación periódica a largo plazo de la función cardíaca.

Es posible que la toxicidad de la idarubicina y otras antraciclinas o agentes de antracenodiona sea aditiva.

Toxicidad hematológica

La idarubicina es un potente supresor de la médula ósea. Se producirá mielosupresión grave en todos los pacientes que reciban una dosis terapéutica de este fármaco.

Los perfiles hematológicos deben evaluarse antes y durante cada ciclo de tratamiento con idarubicina, incluido un recuento diferencial de glóbulos blancos (WBC).

Una leucopenia reversible dependiente de la dosis y/o granulocitopenia (neutropenia) es la manifestación predominante de la toxicidad hematológica de la idarubicina y es la toxicidad limitante de la dosis aguda más común de este fármaco.

La leucopenia y la neutropenia suelen ser graves; también pueden ocurrir trombocitopenia y anemia. Los recuentos de neutrófilos y plaquetas por lo general alcanzan su nadir 10 a 14 días después de la administración del fármaco; sin embargo, los recuentos de células generalmente regresan a niveles normales durante la tercera semana.

Durante la fase de mielosupresión severa, se han reportado muertes por infecciones y/o hemorragias.

Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte. Si ocurre neutropenia febril, se recomienda el tratamiento con un antibiótico intravenoso.

Leucemia secundaria

Se ha notificado leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas, incluida la idarubicina. La leucemia secundaria es más común cuando estos fármacos se administran en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN, cuando los pacientes han recibido un tratamiento previo intenso con fármacos citotóxicos o cuando se han aumentado las dosis de antraciclinas. Estas leucemias pueden tener un período de latencia de 1 a 3 años.

Gastrointestinal

La idarubicina es emetigénica. La mucositis (principalmente estomatitis, con menos frecuencia esofagitis) generalmente aparece poco después de la administración del fármaco y, si es grave, puede progresar en unos pocos días a ulceraciones de la mucosa. La mayoría de los pacientes se recuperan de este evento adverso a la tercera semana de tratamiento.

Ocasionalmente, se han observado episodios de eventos gastrointestinales graves (como perforación o sangrado) en pacientes que recibieron idarubicina oral que tenían leucemia aguda o antecedentes de otras patologías o habían recibido medicamentos que se sabe que provocan complicaciones gastrointestinales. En pacientes con enfermedad gastrointestinal activa con mayor riesgo de hemorragia y/o perforación, el médico debe sopesar el beneficio del tratamiento con idarubicina oral frente al riesgo.

Función hepática y renal

Dado que el deterioro de la función hepática y/o renal puede afectar la disposición de la idarubicina, la función hepática y renal debe evaluarse con pruebas de laboratorio clínico convencionales (utilizando la bilirrubina sérica y la creatinina sérica como indicadores) antes y durante el tratamiento. En varios ensayos clínicos de fase III, el

tratamiento estaba contraindicado si los niveles séricos de bilirrubina y/o creatinina superaban los 2,0 mg/dl. Con otras antraciclinas, generalmente se usa una reducción de la dosis del 50% si los niveles de bilirrubina están en el rango de 1,2 a 2,0 mg/dl.

Efectos en el lugar de la inyección

La fleboesclerosis puede resultar de una inyección en un vaso pequeño o de inyecciones previas en la misma vena. Seguir los procedimientos de administración recomendados puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el lugar de la inyección.

Extravasación

La extravasación de idarubicina durante la inyección intravenosa puede causar dolor local, lesiones tisulares graves (vesículas, celulitis grave) y necrosis. Si aparecen signos o síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de idarubicina, la infusión del fármaco debe interrumpirse inmediatamente.

En casos de extravasación, se puede utilizar dexrazoxano para prevenir o reducir la lesión tisular.

Síndrome de lisis tumoral

La idarubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del extenso catabolismo de purinas que acompaña a la rápida lisis de las células neoplásicas inducida por fármacos ('síndrome de lisis tumoral'). Los niveles de ácido úrico en sangre, potasio, calcio, fosfato y creatinina deben evaluarse después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Efectos inmunosupresores/Mayor susceptibilidad a infecciones

La administración de vacunas vivas o atenuadas vivas (como la fiebre amarilla) en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluida la idarubicina, puede provocar infecciones graves o mortales. Se debe evitar la vacunación con una vacuna viva en pacientes que reciben idarubicina. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida.

Sistema reproductivo

Se aconseja a los hombres tratados con hidrocloreto de idarubicina que adopten medidas anticonceptivas durante el tratamiento y, si procede y está disponible, que busquen asesoramiento sobre la conservación del esperma debido a la posibilidad de infertilidad irreversible provocada por el tratamiento (ver sección Embarazo y Lactancia).

Otro

Al igual que con otros agentes citotóxicos, se han informado casos de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluida la embolia pulmonar, coincidentemente con el uso de idarubicina.

Este producto puede causar una coloración roja de la orina durante 1 o 2 días después de la administración y se debe advertir a los pacientes de este hecho.

Sodio

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

Efectos indeseables:

Lista de reacciones adversas

Las frecuencias de los eventos adversos se clasifican de acuerdo con la siguiente convención:

Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$); Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones:

Muy comunes: Infecciones

Poco frecuentes: sepsis, septicemia

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

Poco frecuentes: leucemias secundarias (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

Desordenes endocrinos

Muy común: Anorexia

Poco frecuentes: Deshidratación

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hiperuricemia

Frecuencia no conocida: síndrome de lisis tumoral

Trastornos del sistema nervioso Raros: hemorragias cerebrales

Trastornos cardiacos

Frecuentes: bradicardia, taquicardia sinusal, taquiarritmia, reducción asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatías (ver sección 4.4 en relación con los signos y síntomas asociados)

Poco frecuentes: anomalías en el ECG (p. ej., cambios inespecíficos del segmento ST), infarto de miocardio

Muy raras: pericarditis, miocarditis, bloqueo auriculoventricular y de rama

Trastornos vasculares

Frecuentes: hemorragias, flebitis local, tromboflebitis

Poco común: Choque

Muy raras: Tromboembolismo, rubor

Desórdenes gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, mucositis/estomatitis, diarrea, dolor abdominal o sensación de ardor

Frecuentes: sangrado del tracto gastrointestinal, dolor de estómago

Poco frecuentes: Esofagitis, colitis (incluyendo enterocolitis grave/enterocolitis neutropénica con perforación)

Muy raros: erosiones o ulceraciones gástricas

Trastornos hepato biliares

Frecuentes: elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy común: Alopecia

Frecuentes: erupción cutánea, picor, hipersensibilidad de la piel irradiada ("reacción de recuerdo de la radiación")

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

Muy raras: eritema acral

Frecuencia no conocida: reacción local

Trastornos renales y urinarios

Muy común: color rojo en la orina durante 1-2 días después del tratamiento

Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio

Muy comunes: Fiebre, dolores de cabeza, escalofríos Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Sistema hematopoyético

La mielosupresión pronunciada es el efecto adverso más grave del tratamiento con idarubicina. Sin embargo, esto es necesario para la erradicación de las células leucémicas (ver sección Advertencias y Precauciones).

Cardiotoxicidad

La insuficiencia cardíaca congestiva potencialmente mortal es la forma más grave de miocardiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad acumulativa limitante de la dosis del fármaco

Gastrointestinal

Estomatitis y, en casos graves, ulceración de mucosas, deshidratación provocada por diarreas y vómitos intensos, riesgo de perforación de colon, etc.

Sitio de administración

Flebitis/tromboflebitis y medidas de prevención discutidas en la sección Posología del RCP; infiltrados paravenosos no deseados pueden causar dolor, celulitis severa y necrosis tisular.

Otras reacciones adversas: hiperuricemia

La prevención de los síntomas mediante hidratación, alcalinización de la orina y profilaxis con alopurinol puede minimizar las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Población pediátrica

Las reacciones adversas son similares en adultos y niños, excepto una mayor susceptibilidad a la toxicidad cardíaca inducida por antraciclinas en niños (ver sección Advertencias y Precauciones).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar de las sospechas de reacciones adversas del medicamento después de su autorización. Permite el seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sitio web del programa Yellow Card: www.mhra.gov.uk/yellowcard o busque MHRA Yellow Card en Google Play o Apple App Store.

Posología y modo de administración:

La dosis generalmente se calcula sobre la base del área de superficie corporal (mg/m²). Para uso intravenoso.

Leucemia aguda no linfocítica (LMA)

Adultos:

En leucemia aguda no linfocítica la dosis recomendada es de 12 mg/m² IV diarios durante 3 días en combinación con citarabina. Otro esquema de dosis que podría usarse en la leucemia no linfocítica aguda, como agente único o en combinación, es de 8 mg/m² IV diarios durante 5 días.

Niños:

El rango de dosis recomendado es de 10-12 mg/m² i.v. diariamente durante 3 días en combinación con citarabina.

Leucemia linfocítica aguda (LLA)

Adultos:

Como agente único, la dosis sugerida es de 12 mg/m² i.v. diario durante 3 días. Niños:

Como agente único, la dosis sugerida es de 10 mg/m² i.v. diario durante 3 días

Nota: Estas son solo pautas generales. Consulte los protocolos individuales para conocer la dosis exacta.

Todas las pautas posológicas deben tener en cuenta el estado hematológico del paciente y las posologías de otros fármacos citotóxicos cuando se utilizan en combinación.

Método de administración

La administración intravenosa de idarubicina debe realizarse con cuidado.

Preparación de la solución:

Para la reconstitución, el contenido de los viales de 5 mg deberá ser disuelto en 5 ml de agua para preparaciones inyectables

Para reducir el riesgo de contaminación microbiológica se recomienda utilizar inmediatamente tras la reconstitución o apertura del vial. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

Se recomienda que la idarubicina se administre a través del tubo de una infusión intravenosa de flujo libre de una inyección de cloruro de sodio al 0,9 % que toma de 5 a 10 minutos después de la inyección. Esta técnica minimiza el riesgo de trombosis o

extravasación perivenosa que puede dar lugar a celulitis severa, vesicación y necrosis tisular.

No se recomienda la inyección directa, debido al riesgo de extravasación, que puede ocurrir incluso con el adecuado retorno de sangre por aspiración a través de la aguja.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La idarubicina es un mielosupresor potente, por lo que se puede esperar que los regímenes de quimioterapia combinada que incluyen otros agentes con acción similar induzcan efectos mielosupresores aditivos (ver sección Advertencias y Precauciones).

Los cambios en la función hepática o renal inducidos por tratamientos concomitantes pueden afectar el metabolismo, la farmacocinética y la eficacia terapéutica y/o la toxicidad de la idarubicina.

El uso de idarubicina en quimioterapia combinada con otros fármacos potencialmente cardiotoxicos, así como el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (p. ej., bloqueadores de los canales de calcio), requiere el control de la función cardíaca durante todo el tratamiento.

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

No se recomienda el uso concomitante de vacunas vivas atenuadas (por ejemplo, fiebre amarilla), debido al riesgo de enfermedad sistémica posiblemente mortal. Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunodeprimidos por su enfermedad subyacente.

Debe usarse una vacuna inactivada si está disponible.

En combinación de anticoagulantes orales y quimioterapia anticancerosa, se recomienda una mayor frecuencia de control del INR (índice internacional normalizado), ya que no se puede excluir el riesgo de una interacción.

Ciclosporina A: la administración conjunta de ciclosporina A como quimiosensibilizador 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 el significado clínico de esta interacción.

En algunos pacientes puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Incompatibilidades

Debe evitarse el contacto prolongado con cualquier solución de pH alcalino, ya que puede dar lugar a la degradación del fármaco. El clorhidrato de idarubicina no debe mezclarse con heparina ya que puede formar un precipitado.

Uso en Embarazo y lactancia:

El embarazo

El potencial embriotóxico de la idarubicina se ha demostrado en estudios in vitro e 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 durante el tratamiento y que adopten medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento según lo sugiera un médico.

La idarubicina debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. El paciente debe ser informado del peligro potencial para el feto. Se debe recomendar a los pacientes que deseen tener hijos después de completar la terapia que primero obtengan asesoramiento genético si es apropiado y está disponible.

Amamantamiento

No se sabe si la idarubicina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Las madres no deben amamantar durante el tratamiento con clorhidrato de idarubicina.

Fertilidad

La idarubicina puede inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos. Por este motivo, los hombres en tratamiento con idarubicina deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces hasta 3 meses después del tratamiento

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de la idarubicina sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Sobredosis:

Se puede esperar que dosis muy altas de idarubicina causen toxicidad miocárdica aguda dentro de las 24 horas y mielosupresión severa dentro de una a dos semanas. Se ha observado insuficiencia cardíaca tardía con las antraciclinas hasta varios meses después de la sobredosis.

Los pacientes tratados con idarubicina oral deben ser observados por posibles hemorragias gastrointestinales y lesiones mucosas graves.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01DB06

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Antibióticos citotóxicos; Antraciclinas y sustancias relacionadas

La idarubicina es una antraciclina intercalante en el ADN que interactúa con la enzima topoisomerasa II y tiene un efecto inhibitorio sobre la síntesis de ácidos nucleicos. La modificación de la posición 4 de la estructura de la antraciclina le da al compuesto una alta lipofiliencia que da como resultado una mayor tasa de captación celular en comparación con la doxorubicina y la daunorubicina. Se ha demostrado que la idarubicina tiene mayor potencia con respecto a la daunorubicina y que es un agente eficaz contra la leucemia y los linfomas murinos tanto por vía i.v. y vías orales. Los estudios in vitro en células humanas y murinas resistentes a la antraciclina han mostrado un menor grado de resistencia cruzada para la idarubicina en comparación con la doxorubicina y la daunorubicina. Los estudios de cardiotoxicidad en animales han indicado que la idarubicina tiene un mejor índice terapéutico que la daunorubicina y la doxorubicina. El principal metabolito, el idarubicinol, ha mostrado, in vitro e in vivo, actividad antitumoral en modelos experimentales. En la rata, el idarubicinol administrado a las mismas dosis que el fármaco original es claramente menos cardiotoxico que la idarubicina.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

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

Después de i.v. administración, la idarubicina se metaboliza ampliamente a un metabolito activo, el idarubicinol, que se elimina lentamente con un T_{1/2} plasmático que oscila entre

41 y 69 horas. El fármaco se elimina por excreción biliar y renal, principalmente en forma de idarubicinol.

Los estudios de concentraciones celulares (nucleadas y de células sanguíneas de la médula ósea) del fármaco en pacientes con leucemia han demostrado que las concentraciones celulares máximas de idarubicina se alcanzan unos minutos después de la inyección.

Las concentraciones de idarubicina e idarubicinol en células nucleadas de la sangre y la médula ósea son más de cien veces superiores a las concentraciones plasmáticas. Las tasas de desaparición de idarubicina en plasma y células fueron casi comparables con una vida media terminal de aproximadamente 15 horas. La semivida terminal del idarubicinol en las células fue de unas 72 horas.

Población pediátrica:

Las mediciones farmacocinéticas en 7 pacientes pediátricos que recibieron idarubicina intravenosa en dosis que oscilaron entre 15 y 40 mg/m²/3 días de tratamiento mostraron una mediana de vida media de idarubicina de 8,5 horas (rango: 3,6 – 26,4 horas). El metabolito activo, idarubicinol, se acumuló durante los 3 días de tratamiento, exhibiendo una mediana de vida media 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 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 (rango 2,7 - 16,7 ng/ mL a la dosis de 40 mg/m²). La mediana de la vida media terminal de la idarubicina fue de 9,2 horas (rango: 6,4 – 25,5 horas). Se observó una acumulación significativa de idarubicinol durante el período de tratamiento de 3 días. El valor de vida media terminal observado de la idarubicina después de la administración IV fue comparable al de 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 tanto oral como intravenosa, los valores de la vida media de eliminación de la idarubicina en niños y adultos difieren:

Los valores de aclaramiento corporal total de 30 a 107,9 L/h/m² para idarubicina notificados para adultos son superiores a los valores de 18 a 33 L/h/m² notificados para poblaciones pediátricas.

Aunque la idarubicina tiene un volumen de distribución muy grande tanto en adultos como en niños, lo que sugiere que gran parte del fármaco se une a los tejidos, la vida media de eliminación más corta y el aclaramiento corporal total más bajo no se explican completamente por un volumen de distribución aparente más pequeño en los niños. en comparación con los adultos.

Datos preclínicos de seguridad

La DL₅₀ (valores medianos) de idarubicina intravenosa fue de 4,4 mg/kg en ratones, 2,9 mg/kg en ratas y alrededor de 1,0 mg/kg en perros. Los principales objetivos después de una dosis única fueron el sistema hemolinfopoyético, especialmente en perros, el tracto gastrointestinal. Se investigaron los efectos tóxicos en ratas y perros después de la administración intravenosa repetida de idarubicina. El objetivo principal de la idarubicina intravenosa en las especies mencionadas anteriormente fue el sistema hemolinfopoyético, el tracto gastrointestinal, los riñones, el hígado y los órganos reproductores masculinos y femeninos.

En relación con el corazón, los estudios subagudos y de cardiotoxicidad indican que la idarubicina intravenosa fue leve a moderadamente cardiotoxica solo en dosis letales,

mientras que la doxorubicina y la daunorrubicina claramente causan cambios miocárdicos incluso en dosis no letales.

La idarubicina fue genotóxica en la mayoría de los estudios realizados in vitro o in vivo. La idarubicina intravenosa fue tóxica para los órganos reproductores y embriotóxica y teratogénica en ratas. No se detectaron efectos dignos de mención tanto en madres como en la descendencia de ratones a los que se les ha administrado dosis de hasta 0,2 mg/kg/día durante los periodos perinatal y posnatal. Se desconoce si el compuesto se excreta en la leche materna. La idarubicina intravenosa, como las antraciclinas y otros fármacos citotóxicos, fue cancerígena en ratas. Un estudio de seguridad local en perros mostró que el fármaco provoca necrosis tisular por extravasación.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

La solución de idarubicina Accord solo debe administrarse por vía intravenosa a través de una línea de perfusión con una perfusión intravenosa de cloruro de sodio al 0,9 % que corre libremente durante un período de 5 a 10 minutos.

Este método minimiza los riesgos de trombosis y extravasación perivascular que pueden conducir a celulitis severa y necrosis. La fleboesclerosis puede resultar de la inyección en venas pequeñas o de inyecciones repetidas en la misma vena.

Se dan las siguientes recomendaciones de protección, debido al carácter tóxico de esta sustancia:

El personal debe estar capacitado en el método de manejo correcto

Las mujeres embarazadas deben ser excluidas de trabajar con este medicamento.

El personal que manipule el fármaco deberá llevar ropa de protección: gafas, mono, guantes desechables y mascarillas

Se debe habilitar una zona de trabajo con una superficie protegida con papel absorbente, plastificado por una cara

Todo el instrumental utilizado para la administración o limpieza, incluidos los guantes, debe desecharse en contenedores de alto riesgo para su incineración a altas temperaturas.

Los derrames o fugas deben tratarse con una solución diluida de hipoclorito de sodio (cloro al 1%) y luego con agua.

Todos los materiales de limpieza deben desecharse como se describe anteriormente.

El contacto accidental con la piel o los ojos debe tratarse de inmediato lavándose bien con agua, jabón y agua o solución de bicarbonato de sodio; la atención médica puede ser necesaria. Deseche cualquier solución no utilizada.

Cualquier resto de medicamento, así como todos los materiales que hayan sido utilizados para su reconstitución, dilución y administración, deberán ser destruidos de acuerdo con el procedimiento hospitalario aplicable a los citotóxicos y en cumplimiento de la legislación vigente relativa a la eliminación de residuos peligrosos.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 25 de mayo de 2022.