

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CLORHIDRATO DE IDARRUBICINA 5 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo liofilizado para solución inyectable para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	50 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay. Producto terminado
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-11-174-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	4 de octubre de 2011
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
Clorhidrato de idarrubicina	5,0 mg
Lactosa monohidrato	50,0 mg
Lactosa monohidrato	
Agua para iny	
Nitrógeno	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Leucemia aguda no linfocítica (ANLL, AML) en adultos para la inducción de la remisión como terapia de primera línea o para la inducción de la remisión en pacientes refractarios o que hayan recaído.

Leucemia linfocítica aguda (ALL) como tratamiento de segunda línea en adultos y niños.

La idarrubicina es comúnmente utilizada en combinación con otros regímenes de quimioterapia que involucren otros agentes citotóxicos.

### Contraindicaciones:

La terapia con idarrubicina no debe aplicarse en pacientes con función renal o hepática dañada o en pacientes con infecciones no controladas.

**Precauciones:**

La idarrubicina es un potente supresor de la médula ósea. La mielosupresión severa ocurrirá en todos los pacientes a los cuales se les administre una dosis terapéutica de este agente y es requerido un monitoreo hematológico cuidadoso.

Han sido reportados fallecimientos debidos a infección y/o sangrado durante el periodo de mielosupresión severa. Deben ser tomadas medidas apropiadas para prevenir cualquier infección sistémica antes de comenzar la terapia. La idarrubicina no deberá ser administrada en pacientes con supresión de la médula ósea preexistente inducida por terapias previas o radioterapia, a menos que el beneficio garantice el riesgo.

Los servicios de laboratorio y los recursos de apoyo apropiados para monitorear la tolerabilidad de la droga y proteger y mantener un paciente comprometido por toxicidad a la droga deben estar disponibles. Debe ser posible tratar rápida y efectivamente una condición hemorrágica severa y/o una severa infección.

La cardiotoxicidad es un riesgo conocido del tratamiento con antraciclinas. Esta toxicidad es manifestada por falla congestiva cardiaca potencialmente fatal, arritmias agudas, y otras cardiomiopatías que pueden ocurrir durante la terapia o varias semanas después de la terminación de la terapia. La función cardiaca debe ser valorada antes de comenzar el tratamiento con idarrubicina y debe ser monitoreada a través de la terapia para minimizar el riesgo de incurrir en un daño cardiaco severo. Aunque la biopsia endomiocárdica es reconocida como la herramienta de diagnóstico más apropiada para detectar la cardiomiopatía provocada por antraciclina, este examen invasivo no puede ser fácilmente realizado en bases de rutina. La valoración de rutina de la función cardiaca durante el tratamiento con idarrubicina puede incluir el electrocardiograma (ECG) y la evaluación de la fracción de inyección del ventrículo izquierdo (LVEF). Los cambios en el electrocardiograma son generalmente indicativos de toxicidad transitoria, pero una reducción del voltaje QRS, o una prolongación del intervalo sistólico por debajo de los límites normales, así como una disminución en el LVEF pueden ser indicativos de una típica cardiomiopatía inducida por antraciclina.

La terapia previa con antraciclinas a altas dosis acumulativas u otros agentes potencialmente cardiotóxicos y una radiación previa concomitante al área mediastinal y pericárdica son cofactores para incrementar el riesgo de toxicidad cardiaca inducida por idarrubicina. El riesgo de toxicidad cardiaca puede también ser mayor en pacientes con una enfermedad del corazón preexistente (incluyendo pericarditis leucémica y/o miocarditis o con situaciones clínicas particulares (por ejemplo, anemia, infecciones severas). Bajo estas condiciones el monitoreo de la función cardiaca debe ser particularmente estricto y el riesgo-beneficio de continuar el tratamiento con idarrubicina bajo estas condiciones de función cardiaca dañada debe ser cuidadosamente evaluado.

Dado que la disminución en la función hepática o renal puede afectar la disposición de la idarrubicina, las funciones del hígado y el riñón deberán ser evaluadas con pruebas de laboratorio convencionales (utilizando bilirrubina sérica y creatinina sérica como indicadores) antes y durante el tratamiento. En un número de ensayos clínicos en fase III, el tratamiento no se administró si los niveles séricos de bilirrubina y/o creatinina excedieron 2.0 mg/%. Con otras antraciclinas una reducción de la dosis al 50% es generalmente empleado, si los niveles de bilirrubina están en el intervalo de 1.2 - 3.0 mg/%.

Puede ser inducida hiperuricemia secundaria por la rápida lisis de las células leucémicas: los niveles de ácido úrico en sangre deberán ser monitoreados y se debe iniciar una terapia apropiada si se desarrolla hiperuricemia.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

La idarrubicina está diseñada para utilizarse bajo la dirección de médicos con experiencia en quimioterapia leucémica.

Es imperativo realizar un cercano monitoreo para evaluar toxicidad.

La extravasación de la idarrubicina en el sitio de inyección intravenosa puede causar necrosis tisular local severa.

Dado el potencial mutagénico de la idarubicina, la droga puede inducir daño en los cromosomas, en los espermatozoides humanos; por esta razón, los hombres que se encuentren bajo tratamiento con idarubicina deberán utilizar medidas anticonceptivas

### **Efectos indeseables:**

**Toxicidad hematológica y de la médula ósea:** La mielosupresión severa es la principal toxicidad asociada con la terapia con idarrubicina, pero este efecto es requerido para erradicar la clona leucémica. La leucopenia y la neutropenia (granulocitopenia) son usualmente severas; también pueden ocurrir trombocitopenia y anemia. El nadir en las cuentas de leucocitos y plaquetas son alcanzadas usualmente de 10 a 14 días después de la administración; sin embargo, las cuentas celulares generalmente regresan a los niveles normales durante la tercera semana. Las consecuencias clínicas de la toxicidad hematológica y de la médula ósea pueden ser fiebre, infecciones, sepsis / septicemia, choque séptico, hemorragias, hipoxia tisular, muerte. Los antibióticos intravenosos deben ser administrados en la presencia de neutropenia febril. **Toxicidad cardíaca:** La toxicidad cardíaca inducida por antraciclinas puede manifestarse por eventos tempranos (agudos) o tardíos (retrasados). La toxicidad cardíaca temprana de la idarrubicina principalmente consiste en taquicardia sinusal y/o anomalías del ECG, por ejemplo cambios en las ondas ST-T no específicas, pero también han sido reportadas otras taquiarritmias. Con la excepción de las disritmias cardíacas malignas, estos efectos son usualmente no predictivos de desarrollo subsecuente de cardiotoxicidad retardada, son raramente de importancia clínica y generalmente no son considerados como una indicación para la suspensión del tratamiento con idarrubicina. La toxicidad cardíaca retardada está representada por una cardiomiopatía característica la cual clínicamente es manifestada por síntomas o signos de disfunción ventricular/CHF (como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, hepatomegalia, ascitis, efusión pleural, ritmo galopante). Cualquier factor de riesgo adicional para desarrollar toxicidad cardíaca (por ejemplo, enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia mediastinal previa, uso previo o concomitante de otras drogas citotóxicas) pueden precipitar la toxicidad cardíaca inducida por idarrubicina. La cardiotoxicidad retardada, principalmente se desarrolla en el curso de la terapia, y de dos a tres meses después, pero pueden ocurrir eventos tardíos (varios meses o años después de la terminación de la terapia). El daño cardíaco severo puede ser prevenido manteniendo una vigilancia constante durante el curso del tratamiento. Los efectos subyugados como la pericarditis/miocarditis también han sido reportados.

**Toxicidad gastrointestinal:** La mucositis (principalmente la estomatitis y menos frecuentemente la esofagitis) puede ocurrir en pacientes que se encuentren recibiendo tratamiento con idarrubicina. Las manifestaciones clínicas de la mucositis incluyen dolor, sensación de ardor, eritema, erosiones/ulceraciones, sangrado o infecciones.

La estomatitis generalmente aparece después de la administración de la droga, y si es severa, puede progresar en unos pocos días hasta ulceraciones de la mucosa; sin embargo, la mayoría de los pacientes se recuperan de este evento adverso en la tercera semana de la terapia. Pueden también ocurrir náusea, vómito y ocasionalmente diarrea y dolor abdominal. El vómito y la diarrea severos pueden producir deshidratación. La náusea y el vómito pueden ser prevenidos o aliviados por la administración de una terapia antiemética adecuada. La enterocolitis severa (enterocolitis neutropénica) con perforación ha sido reportada. El riesgo de perforación puede incrementarse con la intervención instrumental.

La posibilidad de perforación debe ser considerada en pacientes que desarrollen dolor abdominal severo y deben tomarse medidas adecuadas para el diagnóstico y manejo.

Efectos en el sitio de inyección: El estriamiento eritematoso a través de la vena canalizada es frecuente, y puede preceder una flebitis local o tromboflebitis. El riesgo de desarrollar flebitis/tromboflebitis en el sitio de inyección puede ser minimizado siguiendo el procedimiento para administración recomendado. En el caso de extravasación perivenosa de la droga pueden ocurrir, dolor local, celulitis severa y necrosis del tejido.

Otras reacciones adversas: Ocurre frecuentemente alopecia, incluyendo la interrupción del crecimiento de la barba. Este efecto colateral es usualmente reversible, y el crecimiento de todo el cabello ocurre de dos a tres meses después de la terminación de la terapia. La elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina se ha observado en 20-30% de los casos. Otros efectos adversos incluyen hiperuricemia, la cual puede ocurrir como consecuencia de un catabolismo extensivo de purinas el cual acompaña la destrucción celular rápida inducida por la droga (síndrome de lisis del tumor); la hidratación, la alcalinización de la orina, y la administración de alopurinol pueden ayudar a prevenir o minimizar los efectos adversos de la hiperuricemia.

También puede ocurrir enrojecimiento, comezón e hipersensibilidad de la piel irradiada ("reacción de memoria a la radiación").

La idarrubicina puede impartir un color rojo a la orina por 1 a 2 días después de la administración, y los pacientes deberán ser advertidos para que esto no cause alarma.

### **Posología y modo de administración:**

La dosificación es usualmente calculada con base en el área de superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

La vía de administración es intravenosa.

ANLL: En la ANLL en adultos el programa de dosificación sugerido es de  $12 \text{ mg}/\text{m}^2$  por vía intravenosa por 3 días, en combinación con citarabina.

Otro programa de dosificación que ha sido utilizado en la ANLL, como un solo agente y en combinación es  $8 \text{ mg}/\text{m}^2$  por vía intravenosa diariamente por 5 días.

ALL: Como un solo agente en la ALL, la dosis sugerida en adultos es de  $12 \text{ mg}/\text{m}^2$  por vía intravenosa, diariamente por 3 días y en niños es de  $10 \text{ mg}/\text{m}^2$  por vía intravenosa diariamente por 3 días.

Todos estos programas de dosificación deben tomar en cuenta el estado hematológico del paciente y las dosis de otras drogas citotóxicas cuando sean utilizadas en combinación.

La administración intravenosa de idarrubicina debe ser realizada con precaución. Es recomendable administrar la idarrubicina dentro de una canalización de infusión intravenosa (de cloruro de sodio a 0,9%) de libre flujo por un periodo de 5 a 10 minutos. Esta técnica es utilizada para minimizar el riesgo de trombosis o extravasación perivenosa la cual puede degenerar en celulitis severa, vesicación y necrosis del tejido.

La inyección directa no es recomendable debido al riesgo de extravasación, el cual puede ocurrir aún en la presencia de un adecuado retorno de sangre en la aspiración de la aguja.

### **MODO DE PREPARACIÓN**

Disolver el contenido del vial en 5 mL de agua para inyectables. La solución reconstituida debe ser transparente, límpida, de color rojo anaranjado y estar libre de partículas.

La solución preparada debe ser utilizada inmediatamente por no tener en su composición preservantes.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

La idarrubicina clorhidrato no debe ser mezclada con otras drogas.

Precipita con la heparina.

El contacto prolongado con soluciones alcalinas resulta en degradación de la droga.

La idarrubicina es un potente mielosupresor y los regímenes de quimioterapia combinada que contengan otros agentes con una acción similar pueden degenerar en efectos aditivos mielosupresivos.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

No existe información acerca de si la idarrubicina puede afectar la fertilidad humana adversamente, o causar teratogénesis. Sin embargo, en ratas (pero, no conejos) es teratogénica y embriotóxica. Las mujeres que estén en etapa reproductora deberán ser advertidas para evitar el embarazo. Si la idarrubicina va a ser utilizada durante el embarazo o si la paciente se embaraza durante la terapia, la paciente deberá ser informada acerca del riesgo potencial al feto.

Las madres deberán ser advertidas de no amamantar a sus hijos mientras se encuentren bajo quimioterapia con esta droga. Dado el potencial mutagénico de la idarrubicina, la droga puede inducir daño cromosomal en los espermatozoides humanos; por esta razón, los hombres que se encuentren bajo tratamiento con idarrubicina deberán utilizar medidas anticonceptivas.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

Es de esperar que altas dosis de Idarrubicina causen una toxicidad miocárdica en 24 horas y mielosupresión severa en 1 ó 2 semanas.

Deben instaurarse medidas generales, transfusión, antibióticos y factores estimulantes de colonias granulocíticas. Se debe vigilar la función cardiaca y en caso de existir signos de insuficiencia cardiaca congestiva deberá tratarse con digitálicos, diuréticos, vasodilatadores periféricos e inhibidores de la angiotensina. No existe antídoto específico.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01DB06

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

La idarrubicina es un agente intercalante al DNA el cual interacciona con la topoisomerasa II y tiene un efecto inhibitorio en la síntesis de ácidos nucleicos. La modificación en la posición 4 de la estructura de antraciclina proporciona al compuesto una alta lipoafinidad la cual resulta en un incremento en la velocidad de captación celular comparada con la doxorubicina y la daunorrubicina. Se ha demostrado que la idarrubicina tiene mayor potencia con respecto al daunorrubicina y es un agente efectivo contra la leucemia murina y los linfomas tanto por la vía intravenosa como por la vía oral. Los estudios realizados in vitro en células humanas y murinas resistentes a la antraciclina han demostrado un menor grado de resistencia cruzada para la idarrubicina comparada con la doxorubicina y la daunorrubicina. Los estudios de cardiotoxicidad en humanos han indicado que la idarrubicina tiene un mejor índice terapéutico que la daunorrubicina y la doxorubicina. El principal metabolito, idarrubicinol, ha demostrado in vitro e in vivo, actividad antitumoral en modelos experimentales. En la rata, el idarrubicinol administrado a las mismas dosis que la droga parenteral, es claramente menos cardiotóxico que la idarrubicina.

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

Después de la administración intravenosa a pacientes con función hepática y renal normales, la idarrubicina es eliminada de la circulación sistémica con una vida media terminal en el plasma entre 11 y 25 horas. Y es extensamente metabolizado a un metabolito

activo llamado idarrubicinol, el cual es eliminado más lentamente, con una vida media plasmática entre 41 y 69 horas. La droga es eliminada por la excreción biliar y renal, principalmente en la forma de idarrubicinol. El perfil de distribución muestra una rápida fase de distribución con un volumen de distribución grande, reflejando probablemente una unión tisular extensa. Los estudios de las concentraciones de la droga celulares (células nucleadas y células de la médula ósea) en pacientes leucémicos han demostrado que el pico de las concentraciones celulares de idarrubicina es alcanzado en pocos minutos después de la inyección. Las concentraciones de idarrubicina e idarrubicinol en células nucleadas y células de la médula ósea son mayores que 100 veces las concentraciones en plasma. Las velocidades de desaparición de la idarrubicina en plasma y células fue casi comparable con una vida media terminal de aproximadamente 15 horas. La vida media terminal del idarrubicinol en las células fue de aproximadamente 72 horas. La droga es eliminada predominantemente por la bilis y en menor medida por el riñón, la mayor parte en forma de idarrubicinol.

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

Para la eliminación y la información sobre seguridad, hay que seguir las directrices sobre la manipulación segura de los fármacos antineoplásicos. Evitar el contacto innecesario con el líquido. En caso de contacto de la solución con la piel, las mucosas o los ojos, lavar inmediatamente a fondo con agua. Para limpiar la piel se puede usar jabón.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de enero de 2023.