

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

| | |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Nombre del producto: | IDARUBICINA 5 mg |
| Forma farmacéutica: | Polvo liofilizado para inyección IV |
| Fortaleza: | 5 mg |
| Presentación: | Estuche por un bulbo de vidrio incoloro. |
| Titular del Registro Sanitario, país: | ALFARMA S. A., CIUDAD DE PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ. |
| Fabricante, país: | KOREA UNITED PHARM INC, SEJONG-SI, REPÚBLICA DE KOREA. |
| Número de Registro Sanitario: | M-12-095-L01 |
| Fecha de Inscripción: | 9 de julio de 2012 |
| Composición: | |
| Cada bulbo contiene: | |
| Clorhidrato de idarubicina | 5,0 mg |
| Lactosa monohidratada | 50,0 mg |
| Plazo de validez: | 36 meses |
| Condiciones de almacenamiento: | Almacenar por debajo de 30 °C. |

Indicaciones terapéuticas:

Leucemia mielocítica aguda.

Leucemia linfoblástica aguda, para la inducción de la remisión como segunda línea de terapia en adultos y niños.

Contraindicaciones:

Pacientes con trastornos renales y hepáticos severos.

Pacientes con infecciones no controladas.

Hipersensibilidad a la idarubicina o cualquier componente del producto y/u otras antraciclinas.

Pacientes con insuficiencia miocárdica severa.

Pacientes con infarto del miocardio reciente.

Pacientes con arritmias severas.

Pacientes con mielosupresión persistente.

Pacientes con tratamiento previo con dosis acumulativas máximas de idarubicina y/u otras antraciclinas y antracenedionas.

Contiene lactosa, no administrar a pacientes con intolerancia a la lactosa.

Precauciones:

Idarubicina es para utilizarse bajo la dirección de médicos con experiencia en la quimioterapia de la leucemia.

En caso de contacto accidental del polvo con los ojos, piel o mucosas, el área debe enjuagarse inmediatamente con abundante agua y solicitar atención médica.

Enfermedad cardíaca pre-existente y terapia previa con antraciclinas, especialmente a dosis acumulativas elevadas, u otros agentes cardiotóxicos, son cofactores para incrementar el riesgo de toxicidad cardíaca inducida por la idarubicina; antes de iniciar el tratamiento con idarubicina en estos pacientes debe evaluarse la relación riesgo-beneficio. En ausencia de datos suficientes, no se recomienda el uso de idarubicina oral no se recomienda en pacientes con irradiación corporal total previa o trasplante de médula ósea. Como la mayoría de los agentes citotóxicos, idarubicina tiene propiedades mutagénicas y es carcinogénica en ratas.

Toxicidad Hematológica – Idarubicina es un potente supresor de la médula ósea. Por lo tanto, en todos los pacientes a los cuales se administre una dosis terapéutica de este agente puede ocurrir mielosupresión, fundamentalmente de los leucocitos. Se requiere un monitoreo hematológico cuidadoso incluyendo granulocitos, células rojas y plaquetas.

Función Cardíaca - La cardiotoxicidad es un riesgo conocido del tratamiento con antraciclinas y puede manifestarse por eventos tempranos (agudos) o tardíos (retardados).

Eventos Tempranos (Agudos). La cardiotoxicidad temprana de la idarubicina consiste fundamentalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías en el ECG, tales como cambios no específicos en la onda ST-T. Se han reportado taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo aurículoventricular. Estos efectos generalmente no son predictivos del desarrollo subsecuente de cardiotoxicidad retrasada.

Eventos Tardíos (Retrasados). La cardiotoxicidad retrasada generalmente se desarrolla tarde, durante el ciclo de la terapia o dentro de los 2 a 3 meses después de haber terminado el tratamiento, aunque también se han reportado eventos tardíos después de varios meses a años de terminado el tratamiento. La cardiomiopatía retrasada se manifiesta por retraso de la fracción de inyección del ventrículo izquierdo (LVEF) y/o signos o síntomas de fallo cardíaco congestivo (CHF) tales como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, efusión pleural y ritmo galopante. También se han reportado efectos subagudos, tales como pericarditis/miocarditis. El CHF con peligro para la vida es la forma más severa de cardiomiopatía inducida por la antraciclina y representa una toxicidad del fármaco acumulativa dosis-limitante. La función cardíaca debe monitorearse cuidadosamente durante el tratamiento para minimizar el riesgo de toxicidad cardíaca del tipo descrito para otros compuestos antraciclínicos. El riesgo de esta toxicidad del miocardio puede ser más alta después de radiación previa o concomitante del área pericardial mediastinal o por tratamiento con antraciclinas a dosis acumulativas elevadas u otros agentes potencialmente cardiotóxicos, por lo que en estos pacientes debe considerarse la relación riesgo-beneficio antes de iniciar el tratamiento. También el riesgo de cardiotoxicidad puede ser alta en pacientes con enfermedad cardíaca pre-existente o alguna situación clínica particular debida a su enfermedad (anemia, depresión de la médula ósea, infecciones, pericarditis leucémica y/o miocarditis).

Debido a que no existe un método confiable para predecir el fallo cardíaco congestivo agudo, la cardiomiopatía inducida por las antraciclinas generalmente está asociada con una reducción persistente del voltaje QRS, una prolongación más allá de los límites normales del intervalo de tiempo sistólico (PEP/LET) y una disminución de la fracción de inyección del ventrículo izquierdo (LVEF) a partir de los valores basales pre-tratamiento.

Antes de iniciar la terapia con idarubicina se debe evaluar la función cardíaca (evaluación de LVEF) con un electrocardiograma (ECD) ya sea por exploración de adquisición de bloqueo múltiple (MUGA) o por ecocardiograma (ECHO). Deben realizarse determinaciones repetidas de MUGA o ECHO de LVEF, particularmente con dosis acumulativas altas de antraciclina. La técnica utilizada para la evaluación debe ser consistente a través del seguimiento. El diagnóstico clínico temprano del daño miocárdico inducido por el fármaco es importante para que el tratamiento farmacológico sea provechoso.

Raramente se ha reportado enterocolitis severa con perforación. El riesgo de perforación se ha incrementado con intervención instrumental. La posibilidad de perforación debe considerarse en los pacientes que presenten dolor abdominal severo y deben ser tomadas medidas apropiadas para el diagnóstico y tratamiento.

Función Hepática y/o Renal - Debido a que la disminución en la función hepática o renal puede afectar la disposición de la idarubicina, las funciones del hígado y del riñón deben ser evaluadas con pruebas de laboratorio convencionales (utilizando bilirrubina sérica y creatinina sérica como indicadores) antes y durante el tratamiento. Idarubicina está contraindicada en trastornos severos de la función hepática y renal.

El efecto de la idarubicina en la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias no se ha evaluado de forma sistemática.

Leucemia secundaria – La leucemia secundaria, con o sin fase pre-leucémica, se ha reportado en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo idarubicina. La leucemia secundaria es más común cuando estos fármacos se administran combinados con agentes antineoplásicos que afectan el ADN, cuando los pacientes han sido tratados fuertemente con fármacos citotóxicos o cuando se han escalado las dosis de antraciclinas. Estas leucemias tienen un período de latencia de 1 a 3 años.

Efectos Inmunosupresores/Incremento de la Susceptibilidad a las Infecciones – La administración de vacunas vivas o atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por los agentes quimioterapéuticos, incluyendo la idarubicina, puede dar como resultado infecciones serias o fatales. En pacientes que reciben idarubicina debe evitarse la vacunación con vacunas vivas. Pueden administrarse vacunas muertas o inactivadas; no obstante, la respuesta a tales vacunas puede estar disminuida.

Pacientes con diabetes mellitus.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver precauciones.

Efectos indeseables:

Mielosupresión: La mielosupresión severa es la principal toxicidad asociada con la terapia con idarubicina, pero este efecto se requiere para erradicar el clon leucémico. Durante el período de mielosupresión, los pacientes están en riesgo de desarrollar infección y sangramiento con peligro para la vida o fatales.

Cardiacos: Se han reportado fallo cardiaco congestivo (frecuentemente atribuido a una sobrecarga de fluido), arritmias severas incluyendo fibrilación auricular, dolor en el pecho, infarto del miocardio y disminución de LVEF en pacientes sometidos a terapia de inducción para AML. La insuficiencia miocárdica y las arritmias generalmente son reversibles y ocurren en el marco de sepsis, anemia y administración intravenosa agresiva de fluido. Estos eventos se reportaron más frecuentemente en pacientes por encima de 60 años y en aquellos con enfermedad cardiaca pre-existente.

Gastrointestinales: Se reportaron frecuentemente náusea y/o vómito, mucositis, dolor abdominal y diarrea, pero fueron severos en menos del 5 % de los pacientes. Raramente se ha reportado enterocolitis severa con perforación. El riesgo de perforación pueden incrementarse por intervención instrumental. La posibilidad de perforación debe considerarse en los pacientes que presenten dolor abdominal severo y deben ser tomadas medidas apropiadas para el diagnóstico y tratamiento.

Dermatológicos: Frecuentemente se han reportado alopecia y reacciones dermatológicas, incluyendo rash generalizado, urticaria y rash eritrodermatoso de palmas y plantas. Se han reportado reacciones locales, incluyendo urticaria en el sitio de la inyección. Con la administración de idarubicina ha ocurrido memoria de la reacción de la piel debida a la radioterapia anterior.

Hepáticos y Renales: Se han observado cambios en los ensayos de la función hepática y renal. Estos cambios generalmente fueron transitorios y ocurrieron en el marco de sepsis y mientras los pacientes estaban recibiendo antibióticos y agentes antifúngicos potencialmente hepatotóxicos y nefrotóxicos. La ocurrencia de cambios severos en la

función renal ocurrieron en no más de 1 % de los pacientes, mientras que los cambios severos en la función hepática ocurrieron en menos del 5 % de los pacientes.

Posología y método de administración:

Leucemia mielocítica aguda

Adultos: 12 mg/m² de área de superficie corporal I.V. diariamente durante 3 días, en combinación con citarabina.

Puede administrarse alternativamente una dosis de 8 mg/m² de área de superficie corporal I.V. durante 5 días, ya sea sola o en terapia combinada.

Leucemia linfoblástica aguda

Adultos: 12 mg/m² de área de superficie corporal I.V. diariamente durante 3 días como agente único.

Niños: 10 mg/m² de área de superficie corporal I.V. diariamente durante 3 días como agente único.

Los solventes recomendados para la reconstitución del producto son Agua para inyección, Dextrosa 5% inyección y Cloruro de sodio 0.9% inyección.

Vía de administración: Intravenosa.

El medicamento no contiene preservativo por lo cual desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de almacenamiento son responsabilidad de la persona que lo vaya a usar y normalmente no deben ser superiores a 24 horas a 2- 8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La idarubicina es un potente mielosupresor y los regímenes de quimioterapia combinada que contengan otros agentes con una acción similar pueden degenerar en efectos aditivos mielosupresivos, especialmente los relacionados con la médula ósea/hematológicos y efectos gastrointestinales. El uso de idarubicina en quimioterapia combinada con otros fármacos cardiotoxicos, así como su empleo concomitante con otros compuestos cardioactivos (ej. bloqueadores de los canales de calcio) requieren de un monitoreo de la función cardíaca durante todo el tratamiento.

Los cambios en la función renal o hepática inducida por terapias conjuntas pueden afectar el metabolismo de la idarubicina, la farmacocinética y la eficacia terapéutica y/o la toxicidad.

Puede ocurrir un efecto mielosupresor aditivo cuando se administra radioterapia conjuntamente o dentro de las 2 – 3 semanas antes del tratamiento con idarubicina.

Uso en Embarazo y lactancia:

Idarubicina resultó embriotóxica y teratogénica en ratas (en conejos fue embriotóxica pero no teratogénica). No existe información concluyente de si la idarubicina puede afectar la fertilidad humana adversamente o causar teratogénesis. Hay un reporte de fatalidad fetal después de la exposición materna a la idarubicina durante el segundo trimestre. No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Si la idarubicina 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 mujeres que estén en etapa reproductora deberán ser advertidas para evitar el embarazo.

No se conoce si este fármaco se excreta por la leche materna humana. Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche humana y debido a la potencialidad de reacciones adversas serias en el lactante por la idarubicina, las madres deben discontinuar la lactancia antes de tomar este fármaco.

Debido al potencial mutagénico de la idarubicina, el fármaco puede inducir daño cromosomal en los espermatozoides humanos; por esta razón, los hombres que se encuentren bajo tratamiento con idarubicina deberán utilizar medidas anticonceptivas.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

El efecto de la idarubicina en la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias no se ha evaluado de forma sistemática.

Sobredosis:

Síntomas: Es de esperarse 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 fallo cardíaco retardado por antraciclinas hasta varios meses después de una sobredosis.

Tratamiento: El tratamiento debe ayudar a apoyar al paciente durante este período y utilizar medidas tales como transfusiones sanguíneas, atención de revertir barrera, antibióticos y tratamiento sintomático de la mucositis. Los pacientes deben observarse cuidadosamente y si se desarrollan signos de fallo cardíaco, se deben tratar de forma convencional.

Propiedades farmacodinámicas:

La idarubicina es un glucósido antraciclínico, clasificado como antibiótico, aunque no se usa como antimicrobiano. Se desconoce su mecanismo exacto de actividad antineoplásica; sin embargo, se sabe que se intercala con el DNA e inhibe su síntesis, interacciona con las RNA polimerasas e inhibe a la topoisomerasa II.

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

El perfil de disposición de la idarubicina muestra una fase rápida de distribución con un volumen de distribución elevado, presumiblemente reflejo de una unión extensa en los tejidos.

La eliminación del plasma es mayor a la esperada en el flujo hepático, indicando un metabolismo extrahepático extenso. El fármaco se elimina principalmente por vía biliar y en menor parte por excreción renal, principalmente en forma del metabolito primario 1,3-dihidroidarubicina (idarubicinol).

La velocidad de eliminación de la idarubicina del plasma es lenta, con una vida media terminal estimada de 22 horas, cuando se usa como agente único. La eliminación del idarubicinol es considerablemente más lenta, con una vida media terminal estimada de 45 horas. Como el idarubicinol también tiene acción citotóxica, presumiblemente contribuye a los efectos de la idarubicina.

La farmacocinética de idarubicina no se ha evaluado en pacientes con leucemia con función hepática disminuida.

Se espera que en los pacientes con función hepática severa o moderadamente disminuida, también se vea disminuido el metabolismo de la idarubicina y provoque niveles sistémicos más altos del fármaco.

Estudios de concentraciones celulares (en células nucleadas y en células de médula ósea) de idarubicina en pacientes con leucemia han mostrado que las concentraciones pico del fármaco se alcanzan unos minutos después de la inyección y las concentraciones en estas células son 100 veces mayores o más que en las concentraciones en plasma. Las velocidades de eliminación de la idarubicina del plasma y de las células son comparables, con una vida media terminal cercana a las 15 horas.

La vida media terminal del idarubicinol en las células es cerca de 72 horas.

Estudios con idarubicina realizados en pacientes pediátricos con leucemia a dosis de 4.2 a 13.3 mg/m²/día durante tres días, sugieren que la cinética es independiente de la dosis.

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

En caso de contacto accidental del polvo con los ojos, piel o mucosas, el área debe enjuagarse inmediatamente con abundante agua y solicitar atención médica.

El uso, manipulación y desecho del remanente no utilizado se debe realizar según las normativas relacionadas con el tratamiento de agentes anticancerígenos citotóxicos.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de abril de 2017.