



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZAVEDOS[®] Polvo Liofilizado para Solución Inyectable 5 mg
ZAVEDOS[®] Polvo Liofilizado para Solución Inyectable 10 mg
(Idarubicina Clorhidrato)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZAVEDOS[®] Liofilizado para Solución Inyectable 5 mg
ZAVEDOS[®] Liofilizado para Solución Inyectable 10 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Idarubicina Clorhidrato
Cada frasco ampolla contiene 5 ó 10 mg de Idarubicina Clorhidrato
Excipientes: Lactosa monohidrato c.s.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Idarubicina clorhidrato es un agente antimitótico y citotóxico comúnmente usado en regímenes de combinación de quimioterapia que involucran a otros agentes citotóxicos. Idarubicina clorhidrato está indicada para el tratamiento los siguientes cánceres:

Administración intravenosa

- Leucemia no-linfocítica aguda (ANLL); también llamada leucemia mieloide aguda (LMA), tanto del niño como adulto para la inducción de la remisión como terapia de primera-línea o para la inducción de la remisión en recaídas o pacientes refractarios.^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}
- Leucemia linfocítica aguda (LLA) como tratamiento de segunda-línea en adultos y niños.^{12,13,14,15}

4.2 Posología y Método de Administración

Administración intravenosa

LMA

En la LMA del adulto, el esquema de dosificación intravenosa recomendado es 12 mg/m² diarios, durante 3 días en combinación con Citarabina. Idarubicina clorhidrato también puede

ser administrada como un agente único y también en combinación, a dosis de 8 mg/m² diarios por 5 días.^{2,3,6,8,11}

LLA

En la LLA del adulto, como agente único, la dosis recomendada intravenosa es 12 mg/m² diariamente durante 3 días. En niños con ALL, la dosis intravenosa recomendada como agente único es 10 mg/m² diarios durante 3 días.^{12,14,15}

Todos estos esquemas de dosificación deben, sin embargo, tener en cuenta el estado hematológico del paciente y las dosis de otros fármacos citotóxicos cuando se use en combinación.

Modificaciones de la Dosis

Trastorno Hepático o Renal: Ninguna recomendación específica de dosis puede realizarse basándose en los datos limitados en pacientes con deterioro hepático y/o renal, reducciones de dosis deben ser consideradas en los pacientes con niveles de bilirrubina y/o niveles de creatinina sérica mayores a 2.0 mg% (vea Sección 4.4 Advertencias y Precauciones especiales para su uso).^{5,7,10,34}

La idarubicina clorhidrato no debe ser administrada a pacientes con insuficiencia hepática y/o renal severa (Ver la sección 4.3 **Contraindicaciones**).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a Idarubicina o cualquier otro componente del producto, otras antraciclinas o antracenodionas.
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia renal severa
- Insuficiencia miocárdica severa^{2,3,9, 10,11,24}
- Infarto miocárdico reciente^{3,5,8-11,24}
- Arritmias severas^{3,9,10,11,24}
- Mielosupresión persistente²⁴
- Tratamiento anterior con dosis máxima acumulativa de Idarubicina clorhidrato y/u otra antraciclina y antracenodiona^{25,26} (ver Sección 4.4 Advertencias y Precauciones especiales para su uso).

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

General

Idarubicina es proporcionada para el uso bajo la dirección de médicos experimentados en el uso de quimioterapia citotóxica.

Los pacientes se deben recuperar de las toxicidades agudas del tratamiento citotóxico anterior (como la estomatitis, neutropenia, trombocitopenia, e infecciones generalizadas) antes de empezar el tratamiento con Idarubicina clorhidrato.

Función Cardíaca La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas que puede ser manifestada por eventos tempranos (es decir, agudos) o tardíos (es decir, retardados).

Eventos Tempranos (Agudos): La cardiotoxicidad temprana consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o anormalidades de ECG, como cambios no específicos en la onda ST-T. También han sido reportadas taquiarritmias, incluyendo las contracciones ventriculares prematuras y la taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo atrioventricular y bloqueo de rama^{18,22}. Estos efectos normalmente no predicen el desarrollo subsiguiente de cardiotoxicidad retardada, raramente son de importancia clínica, y generalmente no son considerados para la interrupción del tratamiento con Idarubicina^{27,28}.

Eventos Tardíos (Retardados): La cardiotoxicidad retardada normalmente se desarrolla tarde en el curso de terapia o dentro de 2 a 3 meses después de la realización de tratamiento, pero eventos más tardíos, varios meses a años después de la realización de tratamiento también se han informado. La cardiomiopatía retardada se manifiesta por reducción de la fracción de eyección ventricular izquierdo (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural, y el ritmo del galope. Efectos subagudos tales como pericarditis/miocarditis también se han informado.

ICC amenazante de la vida es la forma más severa de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa la dosis límite de toxicidad acumulativa del fármaco²⁴.

No se han definido límites de dosis acumulativas para Idarubicina clorhidrato IV. Sin embargo, la cardiomiopatía relacionada a Idarubicina fue reportada en un 5% de los pacientes que recibieron dosis IV acumulativas de 150 a 290 mg/m²^{25,26}.

La función cardíaca debe evaluarse antes de que los pacientes sean sometidos a el tratamiento con Idarubicina y deben monitorearse a lo largo de la terapia para minimizar el riesgo de incurrir en deterioro cardíaco severo. El riesgo puede ser disminuido a través del monitoreo regular de la FEVI durante el curso de tratamiento con la pronta discontinuación de Idarubicina a la primera señal de deterioro de la función. El método cuantitativo apropiado para la valoración repetida de la función cardíaca (evaluación de FEVI) incluye una angiografía radionucleótido multi-canal (MUGA) o una ecocardiografía (ECO). Una evaluación cardíaca basal con un ECG y un MUGA o una ECO son recomendados, sobre todo en los pacientes con los factores de riesgo aumentados para cardiotoxicidad. Deben realizarse determinaciones repetidas de MUGA o de ECO de la FEVI, particularmente con las dosis acumulativas más altas de antraciclina. La técnica usada para la evaluación debe ser consistente a lo largo del seguimiento²⁹.

Los factores de riesgo para la toxicidad cardíaca incluyen la enfermedad cardiovascular activa o inactiva, previa o concomitante radioterapia del área mediastinal/pericárdica, terapia anterior con otras antraciclinas o antracenodionas, y el uso concomitante de fármacos con la habilidad de suprimir la contractilidad cardíaca o fármacos cardiotóxicos (por ejemplo, Trastuzumab).

Las antraciclinas que incluyen Idarubicina no se deben administrar en combinación con otros agentes cardiotóxicos a menos que la función cardíaca del paciente se controle de cerca (ver Sección 4.5 **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). Los pacientes que reciben antraciclinas después de suspender el tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente aquellos con vida media larga, tales como trastuzumab, también pueden tener un riesgo mayor de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media informada de trastuzumab es de aproximadamente 28-38 días y puede persistir en la circulación durante un máximo de 27 semanas. Por lo tanto, siempre que sea posible, los médicos deben evitar la

terapia basada en antraciclinas hasta 27 semanas después de discontinuar la administración de trastuzumab. Si las antraciclinas se utilizan antes de este tiempo, se recomienda el control minucioso de la función cardíaca^{76,81}.

El monitoreo de la función cardíaca debe ser particularmente estricta en pacientes que reciben dosis acumulativas altas y en aquéllos con factores de riesgo. Sin embargo, la cardiotoxicidad con idarubicina puede ocurrir con las dosis acumulativas más bajas estando o no los factores de riesgo cardíacos presentes.

En bebés y niños, aparentemente, existe una mayor susceptibilidad a la toxicidad cardíaca inducida por antraciclinas, y se debe llevar a cabo una evaluación periódica a largo plazo de la función cardíaca^{47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,77}.

Es probable que la toxicidad de Idarubicina y otras antraciclinas o antracenedionas sea aditiva⁵⁷.

Toxicidad Hematológica Idarubicina es un supresor potente de la médula ósea. Ocurrirá mielosupresión severa en todos los pacientes a los que se les dé una dosis terapéutica de este agente.

Los perfiles hematológicos deben evaluarse antes y durante cada ciclo de terapia con Idarubicina, incluso el diferencial del conteo de glóbulos blancos en sangre (GB). Una leucopenia reversible dosis-dependiente, y/o granulocitopenia (neutropenia) es la manifestación de toxicidad hematológica predominante de Idarubicina y es la toxicidad aguda limitante de la dosis más común de este fármaco. La leucopenia y neutropenia son usualmente severas; trombocitopenia y anemia también pueden ocurrir. El conteo de neutrófilos y plaquetas normalmente alcanzan el nivel más bajo 10 a 14 días después de la administración; sin embargo, los conteos celulares generalmente regresan a los niveles normales durante la tercera semana. Las consecuencias clínicas de mielosupresión severa pueden ser fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia del tejido, o muerte²⁴.

Leucemia Secundaria La leucemia secundaria, con o sin fase pre-leucémica, ha sido reportada en pacientes tratados con antraciclinas, incluida la Idarubicina^{40,41,58,59,77}. La leucemia secundaria es más común cuando tales fármacos se dan en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN, cuando los pacientes han sido pre-tratados fuertemente con fármacos citotóxicos, o cuando las dosis de las antraciclinas hayan aumentado. Estas leucemias pueden tener un período de latencia de 1 a 3 años^{30,31,32,33}.

Gastrointestinal Idarubicina es emetógeno. Mucositis (principalmente estomatitis, y menos frecuente esofagitis) generalmente aparece temprano después de la administración del fármaco y, si es severo, puede progresar después de unos días a ulceraciones de la mucosa. La mayoría de los pacientes se recupera de este evento adverso cerca de la tercera semana de terapia^{15,24,60}.

A veces, se han observado eventos gastrointestinales graves (como perforación o hemorragia) en pacientes que recibieron Idarubicina oral y que tenían leucemia aguda o antecedentes de otras patologías o que habían recibido medicamentos que producen complicaciones gastrointestinales. En pacientes con enfermedad gastrointestinal activa que presentan mayor riesgo de hemorragia o perforación, el médico debe mantener el equilibrio entre el beneficio del tratamiento con Idarubicina oral y el riesgo.

Función Hepática/ Función Renal Debido a que el deterioro de la función hepática y/o renal puede afectar la disposición de Idarubicina, la función de hígado y riñón deben evaluarse con pruebas de laboratorio clínico convencionales (usando bilirrubina sérica y creatinina sérica como indicadores) previo y durante el tratamiento. En varios ensayos clínicos fase III, el tratamiento no fue dado si los niveles de bilirrubina y/o niveles de creatinina sérica excedían los 2.0 mg%. Con otras antraciclinas generalmente se usa una reducción de dosis de un 50% si los niveles del bilirrubina están en el rango de 1.2 a 2.0 mg% (ver Sección 4.2 **Posología y Método de Administración**)^{5,7,10,34}.

Efectos en el Sitio de inyección Fleboesclerosis puede ser el resultado de una inyección en un vaso pequeño o de las inyecciones anteriores en la misma vena. Siguiendo los procedimientos recomendados se puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el sitio de inyección³⁵ (ver Sección 4.2 **Posología y Método de Administración**).

Extravasación Extravasación de Idarubicina durante la inyección intravenosa puede causar dolor local, lesiones de tejido severas (vesicación, celulitis severa), y necrosis. Si llegasen a ocurrir signos y síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de Idarubicina, la infusión del fármaco debe detenerse inmediatamente.⁶¹

Síndrome de lisis tumoral La Idarubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del catabolismo extenso de las purinas que acompaña a la rápida lisis farmacológica de las células neoplásicas (síndrome de lisis tumoral). Se deben evaluar los niveles de ácido úrico en sangre, potasio, fosfato de calcio y creatinina después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las complicaciones potenciales del síndrome de lisis tumoral³⁶.

Efectos inmunosupresores/mayor susceptibilidad a infecciones La administración de vacunas con virus vivos o vacunas con virus vivos atenuados en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluida la Idarubicina, podría producir infecciones graves o fatales. Se debe evitar la aplicación de una vacuna con virus vivos en pacientes que reciben tratamiento con Idarubicina. Es posible aplicar vacunas con virus muertos o inactivos; sin embargo, la respuesta a tales vacunas podrá ser inferior^{62,63,64,77}.

Otros Como con otros agentes citotóxicos, los fenómenos de tromboflebitis y tromboembolismo, incluyendo embolismo pulmonar han sido reportados coincidentemente con el uso de Idarubicina^{37,40,41}.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Idarubicina es un mielosupresor potente y puede llevar a toxicidad aditiva cuando se combina con regímenes de quimioterapia que contengan a otros agentes con acción similar, sobre todo con relación a efectos a médula ósea/hematológicos y gastrointestinales (vea Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso). El uso de Idarubicina en la quimioterapia de combinación con otros fármacos potencialmente cardiotoxicos, así como el uso concomitante de otro compuestos cardioactivos (por ejemplo, bloqueadores de los canales de calcio), requiere supervisión de la función cardíaca a lo largo del tratamiento^{43,44,45}.

Los cambios en la función hepática inducida por las terapias concomitantes pueden afectar el metabolismo de la Idarubicina, su farmacocinética, y eficacia terapéutica y/o toxicidad (vea Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso)^{24,77}.

Un efecto mielosupresor aditivo puede ocurrir cuando la radioterapia se da concomitantemente o dentro de 2-3 semanas previas al tratamiento con Idarubicina.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

(Vea Sección 5.3 Datos de Seguridad Preclínica)

Deterioro de la fertilidad Idarubicina puede inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos. Por esta razón, varones que están bajo el tratamiento de Idarubicina deben usar medidas anticonceptivas.

Embarazo El potencial embriotóxico de Idarubicina se ha demostrado en estudios in vitro e in vivo. Sin embargo, no hay estudios adecuados y debidamente controlados en mujeres embarazadas. A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento. Idarubicina podría ser utilizada durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. La paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto^{38,61,77}.

Lactancia Se desconoce si Idarubicina o sus metabolitos se excretan en la leche materna^{61,77}. Se debe advertir a las madres que no deben amamantar mientras estén bajo quimioterapia con este fármaco.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No se ha evaluado sistemáticamente el uso de Idarubicina sobre la capacidad de conducir o usar máquinas.

4.8 Efectos Indeseables

Los eventos adversos siguientes (no listados en orden de frecuencia) se han reportado en asociación con la terapia de Idarubicina (ver también Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso):

Infecciones e infestaciones: infección, sepsis/septicemia

Neoplasmas benignos, malignos e indeterminados: leucemias secundarias (leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico)^{40,41,58,59,77}

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxis⁴¹

Trastornos metabólicos y alimentarios: anorexia, deshidratación, hiperuricemia

Trastornos cardíacos: bloqueo aurículoventricular, bloqueo de la rama fascicular, insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis, pericarditis, taquicardia sinusal, taquiarritmias

Trastornos vasculares: hemorragia, sofocos, flebitis, shock, tromboflebitis, tromboembolismo^{40,41}

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal o sensación de ardor, colitis (incluidas la enterocolitis grave o enterocolitis neutropénica con perforación), diarrea, erosiones/úlceras, esofagitis, sangrado del tracto gastrointestinal, mucositis/estomatitis, náuseas, vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema acral³⁹, alopecia, hipersensibilidad en la piel irradiada (reacción de recuerdo de radiación), toxicidad local^{39,40,41}, erupción/prurito, cambios en la piel, hiperpigmentación de piel y uñas⁴², urticaria

Trastornos renales y urinarios: orina de color rojo durante 1 o 2 días después de la administración

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: fiebre

Investigaciones: reducciones asintomáticas en la fracción de eyección ventricular izquierda^{39,40}, anomalías en el ECG, aumento de las enzimas hepáticas y la bilirrubina

4.9 Sobredosis

Dosis muy altas de Idarubicina pueden causar la toxicidad miocárdica aguda dentro de 24 horas y mielosupresión severa dentro de 1 a 2 semanas. Se ha visto falla cardíaca retardada varios meses después de una sobredosis con antraciclinas⁴⁶.

Se debe observar a los pacientes tratados con Idarubicina para detectar una posible hemorragia gastrointestinal y lesiones graves en la mucosa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La Idarubicina es un análogo de la daunorubicina que se intercala en el ADN, la cual tiene un efecto inhibitorio sobre la síntesis del ácido nucleico e interactúa con la enzima topoisomerasa II. La ausencia de un grupo metoxi en la posición 4 de la estructura de la antraciclina le brinda un alto grado de lipofilia al compuesto, lo que resulta en un mayor índice de absorción celular en comparación con la doxorubicina y daunorubicina^{65,66}.

Se ha demostrado que la Idarubicina tiene una mayor potencia con respecto a la daunorubicina y que es un agente efectivo contra la leucemia murina y los linfomas por vía intravenosa y vía oral. Los estudios in vitro sobre células humanas y murinas resistentes a la antraciclina han demostrado un menor grado de resistencia cruzada para la Idarubicina en comparación con la doxorubicina y la daunorubicina. Los estudios sobre cardiotoxicidad en animales han indicado que la Idarubicina presenta un mejor índice terapéutico que la daunorubicina y la doxorubicina. El principal metabolito, el idarubicinol, ha demostrado, in vitro e in vivo, una actividad antitumoral en los modelos experimentales. En las ratas, el idarubicinol, administrado a iguales dosis que el fármaco original, es claramente menos cardiotoxico que la Idarubicina^{65,66}.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Administración intravenosa

Luego de la administración IV a pacientes con función hepática y renal normal, la Idarubicina se elimina de la circulación sistémica con una semivida terminal en plasma que oscila entre las 11 y 25 horas y se metaboliza en gran parte a un metabolito activo, el idarubicinol, el cual se elimina más lentamente con una vida media en plasma que oscila entre las 41 y 69 horas. El fármaco se elimina por excreción biliar y renal, mayormente en forma de idarubicinol ⁶⁵.

Los estudios de concentraciones celulares (células sanguíneas nucleadas y de la médula ósea) del fármaco en pacientes leucémicos han demostrado que las concentraciones celulares máximas de Idarubicina se alcanzan unos minutos después de la inyección. Las concentraciones de Idarubicina e idarubicinol en las células sanguíneas nucleadas y de la médula ósea son más de cien veces mayores que las concentraciones plasmáticas. Los índices de depuración de la Idarubicina en el plasma y las células fueron casi comparables con una semivida terminal de aproximadamente 15 horas. La vida media terminal del idarubicinol en las células fue de aproximadamente 72 horas ⁶⁵.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática o renal. No se ha evaluado totalmente la farmacocinética de la Idarubicina en pacientes con insuficiencia hepática o renal. En pacientes con disfunción hepática moderada o grave se espera que se deteriore el metabolismo de la Idarubicina y se generen niveles farmacológicos sistémicos mayores. La insuficiencia renal también puede afectar la eliminación de la Idarubicina. Por lo tanto, se debe considerar una reducción en la dosis para pacientes con insuficiencia hepática o renal (vea las Secciones 4.2 Posología y Método de Administración y 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso) y se contraindica la Idarubicina en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave (vea la Sección 4.3 **Contraindicaciones**) ^{5,7,10,34}.

Pediatría. Las mediciones farmacocinéticas en 7 pacientes pediátricos que recibieron Idarubicina clorhidrato por vía intravenosa durante 3 días de tratamiento a dosis de 15 a 40 mg/m² mostraron un tiempo de vida media de la Idarubicina de 8,5 horas (rango: 3,6 – 26,4 horas). El metabolito activo, el idarubicinol, se acumuló durante el tratamiento de 3 días, demostrando un tiempo de vida media de 43,7 horas (rango: 27,8 - 131 horas.) ^{78,79}.

5.3 Datos de seguridad preclínica

La Idarubicina mostró genotoxicidad en la mayoría de los ensayos in vitro o in vivo que se realizaron. La Idarubicina por vía intravenosa mostró carcinogenicidad, toxicidad a los órganos del aparato reproductor, embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas. No se observaron efectos notables sobre las ratas madres ni las crías que recibieron Idarubicina por vía intravenosa durante el periodo perinatal y posparto a una dosis máxima de 0,2 mg/kg/día. Se desconoce si este compuesto se excreta en la leche materna ^{65,66}. La Idarubicina por vía intravenosa, al igual que otros medicamentos citotóxicos o antraciclinas, mostró carcinogenicidad en las ratas. Un estudio de seguridad local en perros demostró que la extravasación del medicamento provoca necrosis tisular ^{65,66}.

Los LD₅₀ (valores medios) de Idarubicina clorhidrato por vía intravenosa fueron de 4,4 mg/kg para ratones, 2,9 mg/kg para ratas y aproximadamente 1,0 mg/kg para perros. Los objetivos principales luego de una administración única fueron el sistema hemolinfopoyético y, especialmente en perros, el tracto gastrointestinal ^{65,66}.

Se investigaron los efectos tóxicos en ratas y perros luego de administrar dosis repetidas de Idarubicina por vía intravenosa. Los objetivos principales de la Idarubicina por vía intravenosa en las especies de animales mencionadas anteriormente fueron: el sistema hemolinfopoyético, el tracto gastrointestinal, el riñón, el hígado y los órganos del aparato reproductor masculino y femenino^{65,66}.

Con respecto al corazón, los estudios de toxicidad subaguda y de cardiotoxicidad indicaron que la Idarubicina por vía intravenosa mostró cardiotoxicidad leve a moderada solo a dosis letales mientras que la doxorubicina y la daunorubicina produjeron daño miocárdico marcado a dosis no letales^{65,66}.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Excipientes

Excipientes: Lactosa monohidrato c.s.

6.2 Incompatibilidades

Idarubicina no debe ser mezclada con otros fármacos. El contacto con cualquier solución de pH alcalino debe ser evitado ya que producirá degradación del fármaco. Idarubicina no debe ser mezclada con heparina debido a que puede llevar a precipitación por incompatibilidad química⁶⁷.

6.3 Vida Útil

48 meses

6.4 Precauciones Especiales para el almacenamiento

Zavedos Polvo Liofilizado para Solución Inyectable 5 mg: Almacenar a no más de 25 °C.
Zavedos Polvo Liofilizado para Solución Inyectable 10 mg: Almacenar a no más de 25 °C.

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

Estuche de cartulina impreso que contiene frasco ampolla de vidrio transparente, con tapón de goma, sello de aluminio y tapa flip-off color verde, etiquetado.

6.6 Precauciones Especiales de Desecho y Otros Manejos

Preparación de la solución: Los frascos ampollas de 5 y 10 mg de Idarubicina clorhidrato deben ser disueltos en 5 y 10 mL de agua para inyecciones, respectivamente. La solución resultante es hipotónica y el procedimiento de administración recomendado descrito más abajo debe ser seguido.

Administración intravenosa: La solución reconstituida de Idarubicina sólo debe administrarse por la vía intravenosa. Una administración intravenosa lenta durante 10 a 15 minutos por vía de un catéter de libre flujo de infusión intravenosa de 0.9% de cloruro de sodio, debe seguirse. Esta técnica permite reducir el riesgo de tromboflebitis o de extravasación paravenosa que pueden provocar celulitis grave y necrosis. Una inyección directa no es recomendada debido al

riesgo de extravasación que incluso puede ocurrir en presencia de un retorno sanguíneo adecuado sobre la aspiración de la aguja (vea Advertencias y Precauciones, Sitio de inyección).

Medidas de Protección^{68,69,70,71,72,73,74,75}: Las siguientes recomendaciones de protección son dadas debido a la naturaleza tóxica de esta sustancia:

- El personal debe ser entrenado en una buena técnica de reconstitución y manipulación.
- El personal embarazado, debe ser excluido del trabajo con este fármaco.
- El personal que manipule la Idarubicina, debe usar vestimentas de protección: gafas protectoras, vestidos y guantes y mascarillas desechables.
- Un área designada debe ser definida para la reconstitución (preferentemente bajo un sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo debe ser protegida con papel desechable absorbente, forrado en plástico por la parte de abajo.
- Todos los implementos usados para la reconstitución, administración o limpieza, incluyendo los guantes, deben ser colocados en bolsas para disposición de desechos de alto riesgo, para su incineración a temperaturas elevadas.
- El derramamiento o fuga se debe tratar con una solución de hipoclorito de sodio diluido (con 1% de cloro disponible), preferiblemente remojándolo y luego con agua.
- Todos los materiales usados en la limpieza, deben ser dispuestos como se indicó previamente.
- El contacto accidental con la piel u ojos, debe ser tratados inmediatamente por lavado copioso del área afectada con agua, ó jabón y agua o con solución de bicarbonato de sodio y debe buscarse atención médica.
- En caso de contacto con los ojos, mantenga la pestaña hacia arriba y lave abundantemente el ojo afectado con grandes cantidades de agua por al menos 15 minutos. Luego busque evaluación médica de un especialista.
- Siempre lave sus manos después de quitarse los guantes.
- Descartar cualquier solución sin usar.

Documento de Referencia utilizado para la Actualización: CDSv 4.0

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Fono: 2-22412035

7. REFERENCIAS

1. Berman E, Wiernik P, Vogler R, et al. Long-term follow-up of three randomized trials comparing idarubicin and daunorubicin as induction therapies for patients with untreated acute myeloid leukemia. *Cancer* 1997;80:2181-2185.
2. Harousseau JL, Pignon B, Witz F, et al. Treatment of acute myeloblastic leukemia in adults. The GOELAM experience. *Hematol Cell Ther* 1996; 38:381-91.
3. Reiffers J, Huguet F, Stoppa AM, et al. A prospective randomized trial of idarubicin vs. daunorubicin in combination chemotherapy for acute myelogenous leukemia of the age group 55 to 75. *Leukemia* 1996; 10:389-395.
4. Carella AM, Berman E, Maraone MP, Ganzina F. Idarubicin in the treatment of acute leukemias: An overview of preclinical and clinical studies. *Haematology* 1990; 75:159-69.
5. Wiernik P. A multicenter clinical study comparing idarubicin injectable and cytosine arabinoside to daunorubicin and cytosine arabinoside in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in adults. Phase III Study Report 073003. July 28, 1989; NDA 50-661, Vol. 1.31: pp 01303.
6. Berman E, Heller G, Santorsa JA, et al. Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991; 77:1666-674.
7. Berman E. Randomized trial comparing daunorubicin/arabinosylcytosine and idarubicin/arabinosylcytosin followed by autologous transplantation in adult patients with untreated acute non-lymphoblastic leukemia. Phase III Study Report 073F22. July 28, 1989; NDA 50-661, Vol. 1.30: pp 00503.
8. Wiernik P, Banks PLC, Case DC, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously treated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992;79:313-38.
9. Vogler WR, Gams RA, Gerber MC, Banks PLC. A phase III trial comparing daunorubicin and idarubicin in combination with cytosine arabinoside in patients with acute myelogenous leukemia. Study Report for Protocol 073002; March 29, 1990; Supplement to NDA 50-661.
10. Mandelli F. A randomized clinical trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside to daunorubicin and cytosine arabinoside in the treatment of elderly patients with untreated acute myelocytic leukemia: a multicentric study. Study Report. November 22, 1988; NDA 50-661, Vol. 1.30: pp 00333.
11. Vogler R, Velez-Garcia E, Weiner R, et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1103-1108.
12. Feig SA, Ames MM, Sather HN, et al. Comparison of idarubicin to daunorubicin in a randomized multidrug treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia at first bone marrow relapse: a report from the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27:505-514.

13. Bassan R, Battista R, Viero P, et al. Intensive therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: preliminary results of the idarubicin/vincristine/L-asparaginase/prednisolone regimen. *Semin Oncol* 1993;20(Suppl.8):39-46.
14. Feig SA, Krailo MD, Harris RE, et al. Determination of the maximum tolerated dose of idarubicin when used in a combination chemotherapy program of reinduction of childhood ALL at first marrow relapse and a preliminary assessment of toxicity compared to that of daunorubicin: A report from the Children's Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20:124-129.
15. Tan CTC, Hancock C, Steinherz P, et al. Phase I and clinical pharmacological study of 4-demethoxydaunorubicin (Idarubicin) in children with advanced cancer. *Cancer Res* 1987;47:2990-2905.
16. Pagano L, Sica S, Marra R, et al. Oral idarubicin plus cytosine arabinoside in the treatment of acute nonlymphoblastic leukemia in elderly patients. *Haematologica* 1991;76:517-518.
17. Harousseau JL, Huguet F, Reiffers J, et al. Oral idarubicin and low dose cytarabine as the initial treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients. *Leuk Lymphoma* 1991; 15(2-3):145-9.
18. Harousseau JL, Rigal-Huguet F, Hurteloup P, et al. Treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients with oral idarubicin as a single agent. *Eur J Haematol* 1989; 42:182-185.
19. Kolaric K, Mechl Z. Combination of idarubicin and cyclophosphamide administered orally in untreated postmenopausal breast cancer patients - A Phase II study. *Oncology* 1991; 48:93-96.
20. Elbaek K, Ebbenhøj E, Jakobsen A, et al. Pharmacokinetics of oral idarubicin in breast cancer patients with reference to antitumor activity and side effects. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45:627-634.
21. Bastholt L, Dalmark M. Phase II study of idarubicin given orally in the treatment of anthracycline-naïve advanced breast cancer patients. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:451-4.
22. Martoni A, Pacciarini MA, Pannuti F. Activity of 4-demethoxydaunorubicin by the oral route in advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1985; 21:803-806.
23. Pronzato P, Bertelli G, Amoroso D, et al. Oral chemotherapy with idarubicin plus cyclophosphamide in advanced breast cancer. *Chemotherapy* 1991;37:449-453.
24. Doroshow JH. Anthracycline and Anthracenediones. In: *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*, 2nd Edition, ed. by Chabner BA and Longo DL. Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa. pp.409-434, 1996.
25. Anderlini P, Benjamin RS, Wong FC, et al. Idarubicin cardiotoxicity: a retrospective study in acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol* 1995; 13:2827-2834.

26. Buckley MM, Lamb HM. Oral idarubicin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of haematological malignancies and advanced breast cancer. *Drugs & Aging* 1997; 11:61-86.
27. Bertelli G., Amoroso D, Pronzato P, Rosso R. Idarubicin: An evaluation of cardiac toxicity in 77 patients with solid tumors. *Anticancer Res* 1988; 8:645-646.
28. Villani F, Galimberti M, Comazzi R, Crippa F. Evaluation of cardiac toxicity of idarubicin (4-demethoxydaunorubicin). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:13-18.
29. Praga C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity and its relevance in cancer treatment. In: Nimmo WS & AL: *Clinical Measurement in Drug Evaluation*. Wolfe, Publishing Ltd, London, 1991, 131-142.
30. DeRenzo A, Santoro LFE, Notaro R, et al. Acute promyelocytic leukemia after treatment for non-Hodgkin's lymphoma with drugs targeting topoisomerase II. *Am J Hematol* 1999;60:300-304.
31. Kushner BH, Cheung NK, Kramer K, et al. Neuroblastoma and treatment-related myelodysplasia/leukemia: the Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol* 1998; 16(12).
32. Downing JR, Look AT. MLL fusion genes in the 11q23 acute leukemias. In: *Molecular Genetics and Therapy of Leukemia*, ed. by EJ Freireich & H Kantarjian. Kluwer Acad., Norwell, Mass., 1996, pp. 73-92.
33. Todisco E, Testi AM, Avvisati G, et al. Therapy-related acute myelomonocytic leukemia following successful treatment for acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1995; 9:1583-1585.
34. Camaggi CM, Strocchi E, Carisi P, et al. Idarubicin metabolism and pharmacokinetics after intravenous and oral administration in cancer patients: A crossover study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 30:307-316.
35. Galassi A, Hubbard SM, Alexander HR, Steinhaus E. Chemotherapy administration: practical guidelines. In: *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*, 2nd Edition, ed. by Chabner BA and Longo DL. Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa. pp.529-51, 1996.
36. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Seminars in Oncol* 2000; 27(3):322-334.
37. Bauer KA, Levine M. Evaluation and management of the cancer patient with thrombosis. In: *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Educational Book*. 223-233, 1999.
38. Achtari C, Hohlfeld P. Cardiotoxic transplacental effect of idarubicin administered during the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(2):511-2.
39. U.S. Package Insert for Idamycin (idarubicin hydrochloride for injection, USP). Revised August 2000.

40. Safety Statement on Suspect Adverse Drug Reactions Received By Pharmacia and Upjohn Between September 20, 1999 and October 31, 2000. Idarubicin IV. 4 December 2000.
41. Periodic Safety Update Report, Pharmacia and Upjohn. September 1, 1994 to September 20, 1999.
42. Periodic Safety Update Report, Pharmacia and Upjohn. January 1, 1990 to December 31, 1994.
43. Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32(3):210-258.
44. Sridhar R, Dwivedi C, Anderson J, et al. Effects of verapamil on the acute toxicity of doxorubicin in vivo. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(21):1653-1660.
45. Mross K, Hamm K, Hossfeld DK. Effects of verapamil on the pharmacokinetics of epirubicin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 31(5):369-375.
46. NDA 50-661, Vol. 1.28: pp 03169, July 28, 1989
47. Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Brit J Cancer* 2004; 91:37-44.
48. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa J, et al. Anthracycline-Induced Clinical Heart Failure in a Cohort of 607 Children: Long-Term Follow-Up Study. *J Clin Oncol* 2001; 19(1): 191-96.
49. Kesavan S, Lincoff MA, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann of Intern Med* 1996; 125(1): 47-58.
50. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive Heart Failure After Treatment for Wilms' Tumor: A Report From the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2001; 19(7): 1926-34.
51. Krischer J, Epstein S, Cuthbertson DD, et al. Clinical Cardiotoxicity Following Anthracycline Treatment for Childhood Cancer: The Pediatric Oncology Group Experience. *J Clin Oncol* 1997; 15(4): 1544-1552.
52. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: strategies for prevention and management. *Paediatric drugs* 2005; 7(2): 67-76.
53. Von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard M, et al. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults: a review of 110 cases. *Am J Med* 1977; 62: 200-208.
54. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Critical reviews in oncology/hematology* 1998; 27(1): 53-68.

55. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Eng J Med* 1991; 324: 808-15.
56. Von Hoff DD, Lavard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91(5): 710-7.
57. Lebwohl DE, Canetta R. New developments in chemotherapy of advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 (Suppl. 6): 139-46.
58. Addendum to the Periodic Safety Update Report, Pfizer Inc. Idarubicin. 01 September 2004 through 30 September 2005.
59. Addendum to the Periodic Safety Update Report, Pfizer Inc. Idarubicin. 01 September 2004 through 31 March 2006.
60. Wong KY, Lampkin BC. Anthracycline toxicity. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1983; 5:93-97.
61. McEvoy GK, Pharm D. editor. American Hospital Formulary Service 2006 – Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. Bethesda, MD. 2006.
62. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR* 2005; 51(RR-2): 1-36.
63. Rosenbaum EH, Cohen RA, & Glatstein HR. Vaccination of a patient receiving immunosuppressive therapy for lymphosarcoma. *JAMA* 1966; 198:737-740.
64. Allison J. Methotrexate and small pox vaccination (letter). *Lancet* 1968; 2:1250.
65. Gunnarsson K. Idarubicin injection. Abbreviated Expert Report on the Toxicopharmacological (Pre-Clinical) Documentation. Discovery & Development Toxicology, Pharmacia Italia S.p.A, 07 October 2002.
66. Podesta A. Oral idarubicin. Abbreviated Expert Report on the Toxicopharmacological (Pre-Clinical) Documentation. Discovery & Development Toxicology, Pharmacia & Upjohn, December 2002.
67. Turowski RC & Durthaler JM. Visual compatibility of idarubicin hydrochloride with selected drugs during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharm* 1991e; 48:2181-2184.
68. ONS Clinical Practice Committee. Cancer Chemotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society. 1999:32-41.
69. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs. Washington, DC; Division of Safety, Clinical Center Pharmacy Department and Cancer Nursing Services, National Institutes of Health; 1992. US Department of Health and Human Services, Public Health Service Publication NIH 92-2621.

70. AMA Council on Scientific Affairs. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics. JAMA 1985; 253: 1590-1591.
71. National Study Commission on Cytotoxic Exposure – Recommendations for Handling Cytotoxic Agents 1987. Available from Louis P. Jeffrey, Sc.D., Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure, Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences, 179 Longwood Avenue, Boston, MA 02115.
72. Clinical Oncological Society of Australia: Guidelines and Recommendations for Safe Handling of Antineoplastic Agents. Med J Australia 1983; 1:426-428.
73. Jones RB, Frank R, Mass T. Safe Handling of Chemotherapeutic Agents: A Report from the Mount Sinai Medical Center. CA Cancer J Clin 1983; 33:258-263.
74. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. Am J Hosp Pharm 1990; 47:1033-1049.
75. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs (OSHA Work-Practice Guidelines). Am J Health-Syst Pharm 1996; 53: 1669-1685.
76. Lincoff A, Puccio D. A Clinical Expert Report to support revisions to the Core Data Sheet for Anthracyclines. Safety & Risk Management, Pfizer Inc. October 2008.
77. Lincoff A, Racanelli T. 2.5 Clinical Overview. Idarubicin hydrochloride. A Clinical Expert Report to support safety revisions to the Core Data Sheet. 10 August 2007.
78. Kotsianti A, Racanelli T. 2.5 Clinical Overview. Idarubicin hydrochloride Article 45 Submission. Pfizer Inc. 16 June 2010.
79. Tan CTC, Hancock C, Steinherz P, et al. Phase I and clinical pharmacological study of 4-demethoxydaunorubicin (Idarubicin) in children with advanced cancer. Cancer Res 1987; 47:2990-5.
80. Pui CH, de Graaf SSN, Dow LW, et al. Phase I clinical trial of orally administered 4-demethoxydaunorubicin (Idarubicin) with pharmacokinetic and in vitro drug sensitivity testing in children with refractory leukemia. Cancer Res 1988; 48(18):5348-52.
81. 2.5. Clinical Overview to support revisions to the idarubicin Core Data Sheet, February 2014.