



DOCUMENTO LOCAL DEL PRODUCTO

Título del Documento de Producto: Clorhidrato de Idarubicina
Fecha del CDS reemplazado: 06 de Agosto de 2020
Fecha Efectiva Del CDS: 10 de Septiembre de 2021
CDS versión: 7.0

1. NOMBRES DEL MEDICAMENTO

ZAVEDOS®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El Clorhidrato de Idarubicina está disponible como:
Solución para inyección conteniendo 1 mg/mL de clorhidrato de idarubicina.

3. FORMAS FARMACÉUTICAS

Solución estéril para inyección.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Coadyuvante en el tratamiento de la Leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés) del adulto y en tratamiento de segunda línea para Leucemia linfocítica aguda (ALL, por sus siglas en inglés) en adultos y niños.

4.2 Posología y Método de Administración

Administración intravenosa

El clorhidrato de idarubicina, ya sea a manera de la solución reconstituida o de una solución lista para su uso, debe administrarse únicamente por vía intravenosa (véase sección 6.2). Debe efectuarse una lenta administración en el transcurso de 5 - 10 minutos a través del tubo de venoclisis de una infusión intravenosa de libre flujo de cloruro de sodio al 0.9% o de dextrosa al 5%. No se recomienda la inyección de bolo directo debido al riesgo de extravasación, el cual puede ocurrir incluso en presencia de un adecuado retorno sanguíneo luego de la aspiración ejercida por la aguja (véase sección 4.4).

- **ANLL/AML.** En leucemia no linfocítica aguda (ANLL), también denominada leucemia mielógena aguda (AML) de adultos, el esquema de dosificación intravenosa recomendado es 12 mg/m² diarios durante 3 días en combinación con citarabina. El clorhidrato de idarubicina puede también administrarse como agente único y en terapia de combinación, a una dosis de 8 mg/m² diarios durante 5 días.
- **ALL.** En leucemia linfocítica aguda (ALL) de adultos, la dosis intravenosa recomendada al usarla como único agente es 12 mg/m² diarios durante 3 días. En niños con ALL, la dosis intravenosa recomendada como monoterapia es 10 mg/m² diarios durante 3 días.

Todos estos esquemas de dosificación deberán, sin embargo, tomar en cuenta el estatus hematológico del paciente y las dosis de otros medicamentos citotóxicos que se usen en una terapia de combinación.

Modificación de la dosis

Pacientes con Disfunción Renal o Hepática. Si bien no pueden hacerse recomendaciones específicas para la dosificación con base en la limitada información disponible en pacientes con deterioro renal y/o hepático, deben considerarse reducciones en las dosis en pacientes con niveles séricos de bilirrubina y/o creatinina mayores a 2.0 mg % (véase sección 4.4).

El clorhidrato de idarubicina no debe ser administrado en pacientes con deterioro severo de la función hepática y/o renal (véase sección 4.3).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a idarubicina o a cualquier otro componente del producto, otras antraciclinas o antracenedionas. Cardiomiopatía severa, infarto del miocardio severo, arritmias severas, tratamiento previo con dosis acumulativas máximas de idarubicina y/u otras antraciclinas y antracenedionas, embarazo, lactancia, pacientes con daño renal o hepático grave, con infecciones no controladas, supresión de la médula ósea, enfermedad cardíaca preexistente.

4.4 Advertencias Especiales y Precauciones en el uso

Antes y después del tratamiento se deben realizar electrocardiogramas y ecocardiogramas.

Generales

La idarubicina debe ser administrada únicamente bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de quimioterapia con citotóxicos.

Los pacientes deberán recuperarse de toxicidades agudas de tratamientos previos con citotóxicos (tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia, e infecciones generalizadas) antes de comenzar el tratamiento con clorhidrato de idarubicina.

Función Cardíaca

La cardiotoxicidad constituye un riesgo del tratamiento con antraciclinas que puede manifestarse por la aparición de eventos tempranos (p.ej., agudos) o tardíos (p.ej., retardados).

Eventos Tempranos (p.ej., Agudos). La cardiotoxicidad temprana de la Idarubicina consiste principalmente en la aparición de taquicardia sinusal y/o anomalías en el ECG tales como cambios no específicos en la onda ST-T. Se han reportado también taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular, bradicardia, así como también bloqueo atrioventricular y bloqueo de rama. Estos efectos usualmente no predicen el desarrollo subsiguiente de la cardiotoxicidad retardada, son raramente de importancia clínica, y generalmente no se tienen en cuenta para la discontinuación del tratamiento con Idarubicina.

Eventos Tardíos (p.ej., Retardados). La cardiotoxicidad retardada usualmente se desarrolla tarde en el curso de la terapia con Idarubicina o dentro de los 2 - 3 meses siguientes a la finalización del tratamiento, pero se han reportado también eventos más tardíos, desde varios meses a años después de terminado el tratamiento. La cardiomiopatía de desarrollo tardío se manifiesta por una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF, por sus siglas en inglés) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) tales como disnea, edema pulmonar, cardiomegalia y hepatomegalia, edema dependiente, oliguria, ascitis, derrame pleural, y ritmo galopante. Existen también reportes de efectos subagudos tales como pericarditis/miocarditis. La ICC con compromiso de la vida del paciente es la forma más severa

de cardiomiopatía inducida por las antraciclinas y representa el límite de la dosis acumulativa tóxica del medicamento.

No se han definido los límites de las dosis acumuladas para el clorhidrato de idarubicina IV u oral. Sin embargo, se ha reportado cardiomiopatía asociada con el medicamento en el 5% de los pacientes que recibieron una dosis IV acumulativa de 150 a 290 mg/m². La información disponible de pacientes tratados con dosis totales acumuladas de clorhidrato de idarubicina oral hasta de 400 mg/m², sugieren una baja probabilidad de desarrollo de cardiotoxicidad.

La función cardíaca deberá evaluarse antes de someter los pacientes a tratamiento con Idarubicina y deberá monitorearse a través de toda la terapia a fin de minimizar el riesgo de incurrir en un deterioro cardíaco severo. El riesgo puede reducirse mediante el monitoreo regular de la LVEF durante el curso del tratamiento, con la oportuna discontinuación de la Idarubicina ante el primer signo de alteración de la función. Entre los métodos cuantitativos apropiados para la valoración repetida de la función cardíaca (evaluación de la LVEF) están la angiografía de radionúclidos multicompuerta (MUGA) o la ecocardiografía (ECHO). Se recomienda efectuar una valoración cardíaca de línea de base con un ECG y ya sea un escaneo MUGA o una ECHO, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar cardiotoxicidad incrementada. Deberán ejecutarse repetidas determinaciones de MUGA o de Ecocardiografía de la LVEF, particularmente usando dosis superiores, acumulativas, de la antraciclina. La técnica usada para la valoración deberá ser consistente a través de todo el seguimiento

Entre los factores de riesgo de toxicidad cardíaca se incluyen la enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia mediastinal/pericárdica previa o concomitante, terapia previa con otras antraciclinas o antracenedionas, y el uso concomitante de medicamentos con capacidad de suprimir la contractilidad cardíaca o medicamentos cardiotoxicos, (por ejemplo, trastuzumab). Las antraciclinas incluyendo idarubicina no deben ser administradas en combinación con otros agentes cardiotoxicos a menos que la función cardíaca de los pacientes sea cercanamente monitoreada (véase sección 4.5). Los pacientes que estén recibiendo antraciclinas después de suspender el tratamiento con otros agentes cardiotoxicos, especialmente aquellos con vidas medias prolongadas como el trastuzumab, pueden también tener un riesgo incrementado de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media reportada de trastuzumab es variable. Trastuzumab puede persistir en la circulación por hasta 7 meses. Por lo tanto, los médicos deben evitar terapia basada en antraciclinas por hasta 7 meses después de suspender el trastuzumab cuando sea posible. Si se usan antraciclinas antes de este tiempo, se recomienda un monitoreo cuidadoso de la función cardíaca.

El monitoreo de la función cardíaca debe ser particularmente estricto en pacientes que reciben altas dosis acumulativas y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, puede ocurrir cardiotoxicidad con idarubicina en dosis acumulativas bajas, con o sin factores de riesgo cardíaco presente.

En los infantes y niños parece haber una mayor susceptibilidad a la toxicidad cardíaca inducida por antraciclina, por lo cual se debe realizar una monitorización periódica y a largo plazo de la función cardíaca.

Es probable que el efecto tóxico de la Idarubicina y otras antraciclinas y antracenedionas sea aditivo.

Toxicidad Hematológica

La Idarubicina es un potente supresor de la médula ósea. Puede ocurrir mielosupresión severa en todos los pacientes que reciban dosis terapéuticas de este agente. Deberán evaluarse los perfiles hematológicos antes y durante cada ciclo de terapia con Idarubicina, incluyendo recuentos diferenciales de células sanguíneas blancas (leucocitos). Una leucopenia y/o

granulocitopenia (neutropenia) reversibles y dosis dependientes, constituyen las manifestaciones predominantes de la toxicidad hematológica con Idarubicina y es la toxicidad aguda más frecuente y dosis limitante de este medicamento. La leucopenia y neutropenia son usualmente severas; puede también ocurrir trombocitopenia y anemia. Los recuentos de neutrófilos y plaquetas generalmente alcanzan su nadir entre los días 10 y 14 después de la administración del medicamento; sin embargo, el recuento celular regresa a los valores normales hacia la tercera semana. Entre las consecuencias clínicas de la mielosupresión severa se incluyen la fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia de los tejidos, o la muerte

Leucemia Secundaria

Se ha reportado leucemia secundaria, con o sin una fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo la Idarubicina. La leucemia secundaria se observa con mayor frecuencia cuando tales medicamentos se suministran en combinación con agentes antineoplásicos que produzcan daños en el ADN, cuando previamente los pacientes hayan recibido tratamientos agresivos con medicamentos citotóxicos, o cuando las dosis de las antraciclinas hayan sido objeto de fuertes incrementos. Estas leucemias pueden exhibir un período de latencia de 1 a 3 años

Eventos Gastrointestinales

La Idarubicina es emetogénica. Ocurre mucositis (principalmente estomatitis, con menor frecuencia esofagitis), generalmente de manera temprana después de la administración del medicamento y, si es severa, puede progresar en el transcurso de unos pocos días a ulceraciones de la mucosa. La mayoría de los pacientes se recuperan de este evento adverso hacia la tercera semana de la terapia.

Se han observado ocasionalmente episodios de eventos gastrointestinales graves (tales como perforación o sangrado) en pacientes que reciben Idarubicina oral que hayan presentado leucemia aguda o un historial de otras patologías o hayan recibido medicaciones de las cuales se conoce conducen a complicaciones gastrointestinales. En pacientes con enfermedad gastrointestinal activa con riesgo incrementado de sangrado y/o perforación, el médico debe sopesar el beneficio de la terapia con Idarubicina oral contra los riesgos de la misma.

Función Renal y/o Hepática

Debido a que el deterioro de la función renal y/o hepática puede afectar la disponibilidad de la Idarubicina, deberán evaluarse las funciones renal y hepática usando pruebas de laboratorio clínico convencionales (empleando los niveles de bilirrubina sérica y creatinina sérica como indicadores) antes y durante el tratamiento. En cierto número de estudios clínicos de Fase III, el tratamiento se contraindicó si los niveles séricos de bilirrubina y/o creatinina excedían de 2.0 mg %. Al igual que con otras antraciclinas, generalmente se acostumbra la reducción de la dosis en un 50% en caso de que los niveles de bilirrubina estén en el rango entre 1.2 - 2.0 mg % (véase sección 4.2).

Efectos en el Sitio de Inyección

Puede desarrollarse fleboesclerosis a causa de la inyección en un vaso sanguíneo pequeño o de repetidas inyecciones en la misma vena. El riesgo de flebitis/tromboflebitis en el sitio de inyección puede reducirse si se observan los procedimientos de administración recomendados (véase sección 4.2).

Extravasación

La extravasación de la Idarubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor localizado, lesiones severas en los tejidos (formación de ampollas, celulitis severa), y necrosis. Deberá detenerse inmediatamente la infusión del medicamento en caso de que se observen signos o síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de Idarubicina.

Síndrome de Lisis Tumoral

La Idarubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del intenso catabolismo de las purinas que acompaña la lisis rápida de las células neoplásicas inducida por el medicamento ('síndrome de lisis tumoral'). Deberán evaluarse los niveles sanguíneos de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina después del tratamiento inicial. Medidas como la hidratación, la alcalinización de la orina, y la profilaxis con alopurinol, tendientes a prevenir la hiperuricemia, pueden reducir las complicaciones potenciales del síndrome de lisis tumoral

Efectos Inmunosupresores/Aumento de la susceptibilidad a infecciones

La administración de vacunas vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos, secundario al tratamiento con agentes quimioterapéuticos, incluyendo la Idarubicina, puede ocasionar infecciones severas o fatales. La vacunación con una vacuna viva atenuada debe evitarse en los pacientes con que estén recibiendo Idarubicina. Las vacunas inactivadas o muertas pueden ser administradas, sin embargo, la respuesta a estas puede estar disminuida.

Toxicidad embriofetal

La idarubicina puede provocar genotoxicidad. Se requiere un método anticonceptivo eficaz tanto para pacientes masculinos como femeninos durante y por un período después del tratamiento con idarubicina. Se debe aconsejar a los pacientes que deseen tener hijos después de completar la terapia que obtengan asesoramiento genético, si es apropiado y está disponible (ver secciones 4.6 y 5.3).

Otros

Tal como sucede con otros agentes citotóxicos, se han reportado de manera casual con el uso de Idarubicina tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolismo pulmonar.

4.5 Interacción con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción

La Idarubicina es un potente mielosupresor y los regímenes de quimioterapia de combinación que contengan otros agentes con acción similar pueden conducir a toxicidad aditiva, especialmente con respecto a los efectos hematológicos, efectos sobre la médula ósea y los efectos gastrointestinales (véase sección 4.4). El uso de Idarubicina en quimioterapia de combinación con otros medicamentos potencialmente cardiotoxicos, así como también el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (p.ej., bloqueadores de los canales del calcio), exige el monitoreo de la función cardíaca durante todo el tratamiento.

Los cambios en la función hepática inducidos por terapias concomitantes pueden afectar el metabolismo, la farmacocinética, la eficacia terapéutica y/o la toxicidad de la Idarubicina (véase sección 4.4).

Puede ocurrir un efecto mielosupresor aditivo cuando ha administrado radioterapia concomitantemente o dentro de las 2-3 semanas previas al tratamiento con Idarubicina.

No se recomienda el uso concomitante de vacunas vivas-atenuadas (ejemplo: fiebre amarilla), debido al riesgo de enfermedades sistémicas potencialmente mortales. El riesgo aumenta en pacientes inmunosuprimidos debido a su enfermedad. Se debe utilizar una vacuna inactivada si está disponible.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

(Véase también sección 5.3)

Deterioro de la Fertilidad

La Idarubicina puede inducir daños cromosómicos en los espermatozoides humanos. Por esta razón, los pacientes de género masculino en tratamiento con Idarubicina deben usar métodos anticonceptivos efectivos. Tanto hombres como mujeres deben buscar asesoramiento sobre la preservación de la fertilidad antes del tratamiento.

Embarazo

El potencial embriotóxico de la Idarubicina ha quedado demostrado tanto en estudios in vitro como in vivo. Sin embargo, no se cuenta con estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

La idarubicina debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Se debe informar a la paciente del peligro potencial para el feto.

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con idarubicina y durante al menos 6,5 meses después de la última dosis. Se debe aconsejar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con idarubicina y durante al menos 3,5 meses después de la última dosis.

Lactancia

No se conoce si la Idarubicina o sus metabolitos son excretados por la leche materna. Debido a que muchos medicamentos, incluidas otras antraciclinas, se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes debido a la idarubicina, aconseje a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con idarubicina y durante al menos 14 días después de la última dosis.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Usar Máquinas.

El efecto de Idarubicina sobre la capacidad para manejar y usar maquinaria no ha sido evaluado.

4.8 Efectos Indeseables

Los siguientes eventos adversos (no listados en orden de frecuencia) han sido reportados en asociación con la terapia con idarubicina (véase también la sección 4.4):

Infecciones e infestaciones: Infección, sepsis/septicemia.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: Leucemias secundarias (leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico)

Alteraciones hematológicas y linfáticas: Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia.

Alteración del sistema inmune: Anafilaxia

Alteraciones del metabolismo y la nutrición: Anorexia, deshidratación, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral.

Desórdenes del sistema nervioso: hemorragias cerebrales.

Alteraciones cardíacas: Bloqueo atrioventricular, bloqueo de rama, falla cardíaca congestiva, miocarditis, pericarditis, taquicardia sinusal, taquiarritmias, bradicardia, cardiomiopatías, infarto de miocardio.

Alteraciones vasculares: Hemorragia, ruborización, flebitis, shock, tromboflebitis, tromboembolismo.

Alteraciones gastrointestinales: Dolor abdominal o sensación de quemadura, colitis (entre los cuales enterocolitis severa/ enterocolitis neutropénica con perforación), diarrea, erosión/ulceración, esofagitis, hemorragia gastrointestinal, mucositis/ estomatitis, náuseas, emesis, dolor intestinal.

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo: Eritema acral, alopecia, hipersensibilidad de la piel irradiada ('reacción evocadora de radiación'), toxicidad local, erupciones cutáneas/prurito, cambios en la piel, hiperpigmentación de piel y uñas, urticaria, celulitis (este evento puede ser grave), necrosis tisular.

Alteraciones renales y urinarias: Hematuria durante 1 o 2 días posteriores a la administración.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Fiebre, cefalea, escalofríos.

Investigaciones: Disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, anomalías en el ECG, niveles elevados de las enzimas hepáticas y la bilirrubina.

4.9 Sobredosis

Las dosis muy altas de Idarubicina pueden causar toxicidad miocárdica aguda dentro de las 24 horas siguientes y mielosupresión severa al cabo de 1 - 2 semanas. Se ha observado insuficiencia cardíaca retardada con el uso de antraciclinas varios meses después de una sobredosificación.

Los pacientes tratados con Idarubicina oral deberán observarse en busca de posibles episodios de hemorragia gastrointestinal y daños severos en las mucosas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

La Idarubicina es un análogo de la Daunorubicina que se intercala en el DNA, el cual tiene un efecto inhibitorio de la síntesis del ácido nucléico e interactúa con la enzima Topoisomerasa II. La ausencia de un grupo metoxi en la posición 4 de la estructura de la antraciclina le da su característica de alta liposolubilidad, lo cual resulta en un incremento en el porcentaje de captación celular del medicamento, en comparación con la Doxorubicina y la Daunorubicina.

La Idarubicina ha demostrado tener mayor potencia en relación con la Daunorubicina y ser un agente efectivo, tanto vía oral como intravenosa, en el tratamiento de la leucemia murina y linfomas. Estudios *in vitro* en células de humanos y murinas resistentes a la antraciclina, han mostrado un menor grado de resistencia cruzada para la Idarubicina, comparado con la Doxorubicina y la Daunorubicina. Estudios de cardiotoxicidad en animales han indicado que idarubicina tiene un mejor índice terapéutico que Daunorubicina y Doxorubicina, El

idarubicinol, el principal metabolito de la idarubicina, ha mostrado en modelos experimentales actividad antitumoral tanto *in vitro* como *in vivo*. En las ratas, idarubicinol administrado a la misma dosis de su farmaco madre, es claramente menos cardiotoxica que idarubicina.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Intravenoso

En los pacientes con una función renal y hepática normal, la Idarubicina administrada IV es eliminada desde la circulación sistémica con una vida media terminal en plasma de entre 11 y 25 horas y es extensamente metabolizada a un metabolito activo, el Idarubicinol, el cual es más lentamente eliminado con una vida media en plasma de 41 a 69 horas. El medicamento es eliminado por excreción biliar y renal, principalmente en la forma de Idarubicinol.

Se ha visto en estudios celulares (células sanguíneas nucleadas y de la médula ósea) que la concentración del medicamento en pacientes leucémicos ha mostrado que el pico en las concentraciones celulares del Idarubicinol se alcanza en pocos minutos luego de la inyección. Las concentraciones de Idarubicina e Idarubicinol en las células sanguíneas nucleadas y de la médula ósea son 100 veces más altas que en el plasma. Los porcentajes de desaparición de la Idarubicina en el plasma y las células fueron casi comparables, con una vida media final de aproximadamente 15 horas. La vida media de idarubicinol en células fue de cerca de 72 horas.

Poblaciones especiales

Alteración hepática y renal

La farmacocinética de la Idarubicina en los pacientes con alteración hepática y/o renal no ha sido completamente evaluada. Se espera que en los pacientes con disfunción hepática de moderada a severa, el metabolismo de la Idarubicina pueda ser alterado y esto conduzca a niveles sistémicos más altos. La disposición de la Idarubicina puede también ser afectada por daño renal. Por lo tanto, en pacientes con alteración renal y/o hepática se debe considerar disminuir la dosis (véase sección 4.2 y 4.4) y la Idarubicina debe ser contraindicada en pacientes con falla renal y/o hepática severa (véase sección 4.3).

Pacientes Pediátricos

Mediciones farmacocinéticas en 7 pacientes pediátricos recibiendo clorhidrato de idarubicina intravenosa en un curso de tratamiento de 3 días con dosis de 15 a 40 mg/m², mostraron una vida media de Idarubicina de 8.5 horas (rango: 3.6 – 26.4 horas). El metabolito activo, Idarubicinol, acumulado durante el tratamiento de 3 días, exhibe una vida media promedio de 43.7 horas (rango: 27.8-131 horas).

En un estudio separado, las mediciones farmacocinéticas en 15 pacientes pediátricos que recibieron clorhidrato de idarubicina oral en un curso de tratamiento de 3 días con dosis entre 30 y 50 mg/m², reportaron una vida media terminal promedio de Idarubicina de 9.2 horas (rango: 6.4-25.5 horas). Se observó una acumulación considerable de Idarubicinol durante el periodo de tratamiento de 3 días.

5.3 Datos de Seguridad Preclínica

En muchas de las pruebas tanto *in vitro* como *in vivo*, la Idarubicina ha sido genotóxica. La Idarubicina Intravenosa fue carcinogénica, tóxica para los órganos reproductores y embriotóxica y teratogénica en ratas. No evidenciaron efectos notables en las ratas madres o sus crías cuando se les administró dosis superiores a 0.2 mg/kg/día de Idarubicina intravenosa, durante el periodo peri o post natal. No se conoce si hay eliminación del compuesto por la leche materna. La Idarubicina intravenosa, así como otras antraciclinas y medicamentos citotóxicos, fueron carcinogénicos en ratas. Un estudio local de seguridad realizado en perros mostró que la extravasación del medicamento causó necrosis tisular.

La DL50 del clorhidrato de idarubicina intravenoso fue de 4.4 mg/Kg. para ratones, 2.9 mg/Kg. para ratas y aproximadamente de 1.0 mg/kg para perros. Luego de la administración de una única dosis, el principal objetivo fue el sistema hemolinfopoyético, y especialmente en perros el tracto gastrointestinal.

Los efectos tóxicos posteriores a varias administraciones intravenosas de Idarubicina fueron investigadas en ratas y perros. Los principales blancos de la idarubicina intravenosa en la mayoría de las especies animales fueron el sistema hematopoyético, tracto gastrointestinal, riñón, hígado, y los órganos reproductivos masculinos y femeninos.

Los estudios sobre cardiotoxicidad indican que la Idarubicina intravenosa fue de ligeramente a moderadamente cardiotóxica solamente a dosis letales, a diferencia de la Doxorubicina y la Daunorubicina las cuales generan un claro deterioro miocárdico a dosis no letales.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Incompatibilidades

La Idarubicina no deberá mezclarse con otros medicamentos en un mismo recipiente. El contacto con cualquier solución de pH alcalino deberá evitarse ya que esto puede dar como resultado la degradación del medicamento. La Idarubicina no deberá mezclarse con heparina debido a incompatibilidad química que puede conducir a la precipitación.

6.2 Precauciones Especiales para la Disposición y Otras Manipulaciones

La solución debe diluirse en alguno de los siguientes diluentes:

- Cloruro de sodio al 0,9% solución para inyección.
- Dextrosa al 5% solución para inyección.

La estabilidad química y física en uso (empleando los dos solventes mencionados anteriormente) se demostró hasta por 35 días entre 2°C y 8°C, protegido de la luz.

La estabilidad química y física en uso (empleando dextrosa al 5 %) se demostró hasta por 35 días por debajo de 25°C, protegido de la luz.

La estabilidad química y física en uso (empleando Cloruro de sodio al 0,9%) se demostró hasta por 7 días por debajo de 25°C, protegido de la luz.

Adicionalmente, el producto envasado en jeringa sin diluir, puede ser almacenado hasta por 26 días por debajo de 25°C, y hasta por 35 días entre 2°C y 25°C, protegido de la luz.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe administrar en un tiempo máximo de 24 horas, almacenado entre 2°C y 8°C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Es responsabilidad del usuario si no se administra el medicamento siguiendo estas recomendaciones.

Las siguientes recomendaciones de protección se suministran debido a la naturaleza tóxica de esta sustancia:

- Deberán excluirse de trabajar con el medicamento las mujeres de la planta de personal que cursen un embarazo.

- Todos los ítems usados para la administración o limpieza, incluyendo los guantes, deberán colocarse en bolsas para disposición de desechos de alto riesgo a fin de efectuar su posterior incineración a altas temperaturas. Los derrames o fugas deberán ser tratados con una solución de hipoclorito de sodio diluido (1% de cloro disponible), preferiblemente mediante empapado, y luego con agua.
- En caso de contacto accidental con la piel o los ojos, deberá efectuarse un tratamiento inmediato mediante el lavado con abundantes cantidades de agua, o con jabón y agua, o con una solución de bicarbonato de sodio. Luego, busque asistencia médica.
- En caso de contacto con el/los ojo(s), sostener el párpado y enjuagar el ojo afectado con grandes cantidades de agua por lo menos durante 15 minutos. Luego buscar evaluación médica.
- Lávese siempre las manos después de retirar los guantes de protección.
- Deseche toda porción de solución no usada.