

IDARUBICINA VARIFARMA
CLORHIDRATO DE IDARUBICINA

POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE
PARA ADMINISTRACION POR VIA INTRAVENOSA
UNICAMENTE

VENTA BAJO RECETA INDUSTRIA ARGENTINA

ADVERTENCIAS :

1. IDARUBICINA debería ser lentamente administrada en una infusión intravenosa espontáneamente corriente. Por lo tanto, **nunca** debe ser administrada por vía intramuscular o subcutánea. Si, durante el proceso de administración, se produjera una extravasación, puede producirse una severa necrosis tisular local.
2. Tal como sucede con otras antraciclinas, el uso de IDARUBICINA puede provocar una toxicidad miocárdica que, a su vez, conduce a una insuficiencia cardíaca congestiva. La toxicidad cardíaca resulta muy común en pacientes que ya habían recibido anteriormente antraciclinas o que presentan enfermedades cardíacas pre-existentes.
3. Tal como es habitual con los agentes antileucémicos, se produce una severa mielosupresión cuando IDARUBICINA es administrado en dosis terapéuticas efectivas.
4. Resulta recomendable que IDARUBICINA sea administrado únicamente bajo la supervisión de un profesional médico experimentado en la quimioterapia contra la leucemia. Tal administración debe realizarse en aquellas instalaciones de laboratorio que presenten las condiciones destinadas a la adopción de medidas de apoyo para monitorear la tolerancia de la droga y proteger y mantener, así, el estado de un paciente comprometido por la toxicidad de la droga. Tanto el profesional médico como las instalaciones deben estar en condiciones de responder, pronta y completamente, a los trastornos hemorrágicos y/o a la infección arrolladora.
5. Las dosis deben ser reducidas en aquellos pacientes con trastornos en la función hepática o renal (Ver **DOSIS Y ADMINISTRACION**)

DESCRIPCION:

IDARUBICINA, un producto parenteral estéril, se encuentra disponible en frascos ampolla de administración única de 5 mg, 10 mg y 20 mg.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla de **5 mg** contiene 5 mg de clorhidrato de idarubicina y 50 mg de manitol en forma de polvo de color rojo anaranjado.
Cada frasco ampolla de **10 mg** contiene 10 mg de clorhidrato de idarubicina, 100 mg. de manitol en forma de polvo de color rojo anaranjado.
Cada frasco ampolla de **20 mg** contiene 20 mg de clorhidrato de idarubicina y 200 mg. de manitol, en forma de polvo de color rojo anaranjado.

ACCION TERAPEUTICA:

IDARUBICINA (clorhidrato de idarubicina inyectable) es una antraciclina antineoplásica, sintética.

ACCION FARMACOLOGICA:

IDARUBICINA es un análogo intercalador del ADN de daunorubicina que posee un efecto inhibidor sobre la síntesis del ácido nucleico y que interactúa con la enzima topoisomerasa II. La ausencia de un grupo metoxi en la posición 4 de la estructura antraciclina le otorga al compuesto una elevada lipofiliidad que resulta en un incrementado índice de captación celular comparado con el que se observa en otras antraciclinas.

Luego de la administración intravenosa de 10 a 12 mg / m² de IDARUBICINA, en forma diaria y durante un período de 3 a 4 días, se realizaron estudios farmacocinéticos en pacientes adultos con leucemia que presentaban una función hepática y renal normales, ya sea en calidad de agente único o en combinación con citarabina.

La mejor descripción de las concentraciones plasmáticas de IDARUBICINA se observa en un modelo abierto de 2 ó 3 compartimientos.

El perfil de disposición presenta una pronta fase distributiva con un volumen muy elevado de distribución que, presumiblemente, se encarga de reflejar un extenso enlace tisular. El clearance plasmático duplica el flujo plasmático esperado lo cual indica la presencia de un extenso metabolismo extrahepático. Esta droga es eliminada fundamentalmente por excreción biliar y, en menor grado, por excreción renal, fundamentalmente bajo la forma del metabolito primario 13-dihidroidaurubicina (idarubicinol).

El índice de eliminación de IDARUBICINA a partir del plasma es lento con una vida media terminal estimada, como promedio, en 22 horas (rango: 4 a 46 horas), cuando este producto es administrado como agente único, y 20 horas (rango: 7 a 38 horas) cuando se lo administra en combinación con citarabina. La eliminación de idarubicinol es considerablemente más lenta que aquella observada en la droga madre, con una vida media terminal estimada que, como promedio, excede las 45 horas.

Por lo tanto, los niveles plasmáticos de este producto son sostenidos por un lapso superior a los 8 días. Como idarubicinol posee actividad citotóxica, este metabolito presumiblemente contribuye a los efectos de IDARUBICINA El alcance de la droga y la acumulación metabólica predecidos en aquellos pacientes con leucemia, durante los días 2º y 3º de dosificación, en base a los niveles plasmáticos medios y al lapso de vida media registrado luego de administrarse la primera dosis, es 1.7 y 2.3 veces mayor, respectivamente, y no sugiere ningún tipo de cambio en la cinética luego de un régimen de 3 dosis diarias.

La farmacocinética de IDARUBICINA no ha sido evaluada en pacientes con leucemia que, a la vez, presentaban trastornos hepáticos. En tal sentido, en el caso de los pacientes con disfunciones hepáticas o severas, se aguarda que el efecto de IDARUBICINA pueda sufrir algún deterioro y conduzca a niveles sistemáticos más elevados respecto de esta droga. Según estudios sobre las concentraciones celulares de la droga (en el caso de las células sanguíneas y en las células de la médula ósea nucleadas) realizados en pacientes con leucemia, se ha demostrado que las concentraciones celulares pico de idarubicina son alcanzadas transcurridos un par de minutos luego de aplicada la inyección. Las concentraciones de idarubicina y su metabolito idarubicinol equivalen a más de cien veces los valores de las concentraciones plasmáticas. Los índices de desaparición de idarubicina tanto en el plasma como en las células fueron comparables con una vida media terminal de alrededor de 15 horas. En las células, la vida media terminal de idarubicinol fue de aproximadamente 72 horas.

El enlace proteico fue estudiado in vitro mediante diálisis de equilibrio en las concentraciones de idarubicina e idarubicinol que resultaron ser similares al nivel plasmático máximo obtenido en los estudios farmacocinéticos. Los porcentajes de los enlaces de idarubicina e idarubicinol con las proteínas humanas plasmáticas promediaron el 97% y 94%, respectivamente. El enlace observado es independiente de la concentración.

Los estudios de IDARUBICINA realizados sobre pacientes pediátricos con leucemia, quienes recibieron dosis de 4.2 a 13.3 mg / m² / día x 3 sugieren una cinética dosis independiente. No se ha registrado ninguna diferencia entre las vidas medias de la droga luego de una administración diaria x 3 días o semanal x 3 días.

Los niveles de líquido cefalorraquídeo de idarubicina y su metabolito activo, idarubicinol, fueron objeto de medición en pacientes pediátricos con leucemia quienes habían recibido dosis intravenosas del producto. Idarubicina fue detectada en 2 sobre un total de 21 muestras de CSF (0.14 y 1.57 ng/ml), mientras que idarubicinol fue detectado en 20 de estas 21 muestras de CSF obtenidas de 18 a 30 horas luego de haberse suministrado la dosis correspondiente (media = 0.51 ng/ml , rango: 0.22 a 1.05 ng/ml). Actualmente, la relevancia clínica de estos hallazgos está siendo objeto de evaluación.

ESTUDIOS CLINICOS:

Se procedió a llevar a cabo cuatro estudios randomizados prospectivos, tres en los EE.UU. y uno en Italia, a fin de comparar la eficacia y seguridad de Idarubicina (IDR) respecto de daunorubicina (DNR), cada una de ellas administradas en combinación con citarabina, como terapia de inducción en pacientes adultos que no habían sido tratados con anterioridad y que presentaban leucemia mieloide aguda . Estos datos, que aparecen indicados en la tabla que se ilustra más adelante, señalan la presencia de índices de remisión completa significativamente mayores para el régimen de IDR, en dos de los tres estudios realizados en los EE.UU. así como la posibilidad de una supervivencia general más prolongada para el régimen de IDR en dos de los tres estudios realizados en los:

	Régimen de Inducción Dosis en mg/m ² Diariamente x 3 días		Índice de Remisión Completa. Todos los Pacientes fueron randomizados		
	IDR	DNR	IDR	DNR	
Estudios IND en los EE.UU.					
1 MSKCC (*) (Edad: ≤ 60 años)	12 ^b	50 ^b	51/65 + (78%)	38/65 (58%)	508
2 SEG (**) (Edad: ≥ 15 años)	12 ^c	45 ^c	76/111 + (69%)	65/ 119 (55%)	328
3 Multicéntrico en los EE.UU. (Edad: ≥ 18 años) En el Extranjero (Estudio no IND)	13 ^f	45 ^e	68/101 (67%)	66/113 (58%)	393
GIMEMA (***) (Edad: ≥ 55 años)	12 ^c	45 ^e	49/124 (40%)	49/125 (39%)	87

- (*) Centro Médico "Memorial Sloan Kettering Cancer Center"
(**) Grupo de Estudio "Southeastern Cancer Study Group"
(***) Grupo de Estudio "Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto"
+ En general p < 0.05, no ajustado para los factores propios del pronóstico o puntos finales de carácter múltiple.
a Aquellos pacientes que habían tenido leucemia persistente tras el primer curso de tratamiento de inducción, recibieron un segundo ciclo.
b Una dosis de Ara-C de 25 mg / m², administrada mediante un bolo intravenoso, seguido de una dosis diaria de 200 mg / m² durante 5 días mediante infusión continua
c Una dosis de Ara-C de 100 mg / m², administrada durante 7 días mediante infusión continua.

No existe ningún consenso general en relación a cuáles son los regímenes óptimos que deben seguirse para consolidar el tratamiento. No obstante, los siguientes regímenes de consolidación fueron utilizados en ensayos controlados que tuvieron lugar en los EE.UU. Los pacientes recibieron la misma antraciclina para la consolidación que la que se utilizaba para el régimen de inducción.

Los estudios 2 y 3 utilizaron dos ciclos de terapia de consolidación que consistían en la administración de idarubicina (12 ó 13 mg / m²), diariamente durante el transcurso de 2 días, respectivamente, (o la administración de DNR, en dosis de 50 ó 45 mg / m²), diariamente durante el transcurso de 2 días), y la administración de Ara-C, en una dosis de ya sea 25 mg / m², mediante un bolo intravenoso, seguido de una dosis de 200 mg / m2 diariamente durante 4 días mediante infusión continua (Estudio 1) o de 100 mg / m² diariamente durante 5 días mediante infusión continua (Estudio 3). Asimismo, se recomienda un período de reposo de 4 a 6 semanas antes del comienzo de la consolidación y entre los ciclos de administración de la droga. La recuperación hematológica es obligatoria antes del inicio de cada ciclo de consolidación.

El Estudio 2 utilizó 3 ciclos de consolidación, administrados a intervalos de 21 días o al producirse la recuperación hematológica. Cada ciclo consistía en la administración de idarubicina 15 mg / m² por vía intravenosa para 1 dosis (o DNR 50 mg / m² por vía intravenosa para 1 dosis), Ara-C (100 mg / m² cada 12 horas para 10 dosis y 6-tioguanina 100 mg / m² por vía oral para 10 dosis. Cuando se evidenció una severa mielosupresión, los ciclos posteriores fueron administrados con una reducción del 25% en las dosis de todas las drogas. Asimismo, este estudio incluyó 4 ciclos de terapia de mantenimiento (2 días correspondieron a la misma antraciclina que aquella empleada durante la inducción mientras que durante 5 días se administró Citarabina) .

Las toxicidades y la duración de la aplasia fueron similares durante la inducción en los dos grupos analizados correspondientes a los estudios llevados a cabo en los EE.UU., salvo por la presencia de un incremento de mucositis en el grupo IDR, en un estudio. Durante la etapa de consolidación del tratamiento, la duración de la aplasia en el grupo IDR resultó ser más prolongada en los tres estudios efectuados, mientras que la mucositis fue más frecuente en dos estudios. Asimismo, durante la consolidación, los requisitos de transfusión fueron mayores en el grupo IDR en el transcurso de los dos estudios en los cuales fueron tabulados, mientras que los pacientes que integraban el grupo IDR, en el Estudio 3, fueron sometidos durante más días a la administración de antibióticos por vía intravenosa (El Estudio 3 utilizó una dosis más elevada de IDARUBICINA).

El beneficio ofrecido por la terapia de consolidación y mantenimiento en lo que respecta a la prolongación de la duración de la remisión y supervivencia aún no ha sido probado. El mantenimiento intensivo con IDARUBICINA no resulta recomendable en virtud de la considerable toxicidad (incluyendo muertes en la etapa de remisión) que experimentaron los pacientes durante la etapa de mantenimiento del Estudio 2. Un elevado índice de muerte por inducción se destacó los pacientes analizados en el grupo IDR, en el ensayo llevado a cabo en Italia. Debido a que este hecho no fue destacado en pacientes de edad similar que participaron en los ensayos estadounidenses, puede especularse que la presencia de tal índice se debió a una diferencia en el nivel de la técnica de cuidado de apoyo adoptada.

INDICACIONES Y USO:

En combinación con otras drogas antileucémicas, IDARUBICINA es indicado para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en adultos. Esto incluye las clasificaciones Francesa, Estadounidense y Británica (FAB) M1 a M7.

DOSIS Y ADMINISTRACION:

En el caso de la terapia de inducción en pacientes adultos con AML, se recomienda el siguiente cronograma de dosis: IDARUBICINA 12 mg / m² diariamente, durante el lapso de 3 días, a través de una lenta inyección intravenosa en combinación con Ara-C. Ara-C puede ser administrado a través de una dosis de 100 mg / m² diariamente, mediante una infusión continua, durante el término de 7 días, o a través del bolo intravenoso en

una dosis de 25 mg / m² seguido por una dosis de Ara-C de 200 mg / m² diariamente, mediante una infusión continua y durante el transcurso de 5 días. En aquellos pacientes que evidencien claros indicios de leucemia, una vez concluido el primer ciclo de inducción, puede administrarse un segundo ciclo. En tal sentido, la administración del segundo ciclo debería ser demorada en aquellos pacientes que experimenten severa mucositis hasta lograr la recuperación de esta toxicidad. Se recomienda reducir la dosis en un 25 %. En pacientes con trastornos hepáticos y/o renales, debería considerarse una reducción en la dosis de IDARUBICINA. IDARUBICINA no debería ser administrado si el nivel de bilirrubina excediere 5 % mg. (Ver **ADVERTENCIAS**). El beneficio ofrecido por la terapia de consolidación y mantenimiento en lo que respecta a la prolongación de la duración de la remisión y supervivencia aún no ha sido probado. No existe ningún consenso general con respecto a cuáles son los regímenes óptimos que deben ser utilizados para la terapia de consolidación (Ver Estudios Clínicos Estadounidenses).

Preparado de la Solución:

Debe tenerse sumo cuidado al manipular el polvo y al preparar la solución ya que pueden producirse reacciones alérgicas cutáneas asociadas con la administración de IDARUBICINA . En caso de que la piel quedara accidentalmente expuesta al contacto con IDARUBICINA, de inmediato, lave la zona afectada con abundante agua y jabón y, si los ojos quedaran asimismo afectados, deberían utilizarse las técnicas comunes de irrigación en forma inmediata. Durante el preparado y administración de la droga, se recomienda el uso de anteojos, guantes y vestimenta de protección. IDARUBICINA, en su presentación de frasco ampolla de 5 mg, 10 mg y 20 mg, debería ser reconstituido con 5 ml, 10 ml y 20 ml, respectivamente, de cloruro sódico inyectable, al 0.9 %, para obtener una concentración final de 1 mg/ml de clorhidrato de idarubicina. No se recomienda el uso de diluyentes bacteriostáticos. El contenido del frasco se encuentra bajo una presión negativa para disminuir la formación del aerosol durante la reconstitución. Por lo tanto, la aguja debería ser insertada con sumo cuidado. Evite toda inhalación de cualquier sustancia en aerosol que se produjera durante el proceso de reconstitución.

Una vez reconstituidas, las soluciones son física y químicamente estables durante el transcurso de 24 horas a temperatura ambiente controlada (a una temperatura de 15°C a 30°C) Elimine todo resto de solución que no hubiese sido utilizado siguiendo una modalidad adecuada a tal fin.

El cuidado en la administración de IDARUBICINA reducirá la posibilidad de infiltración perivenosa. Asimismo, puede disminuir la posibilidad de que se produzcan reacciones locales tales como urticaria y estríado eritematoso. Durante la administración intravenosa de IDARUBICINA, la extravasación puede tener lugar con o sin una acompañante sensación de ardor o picazón incluso si la sangre retornare sin inconvenientes al momento de producirse la aspiración de la aguja de infusión.

En caso de producirse síntomas o signos de extravasación, la inyección o infusión debería ser inmediatamente interrumpida y reiniciada en otra vena. Si se tuviera conocimiento de, o se sospechara, que se ha producido una extravasación subcutánea, se recomienda aplicar envases de hielo intermitentes (cada media hora inmediatamente después de haberse producido la extravasación; luego, cada media hora, 4 veces al día, durante el lapso de 3 días) sobre la zona donde se localiza la extravasación. La extremidad afectada debe permanecer en posición elevada.

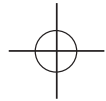
Debido a la naturaleza progresiva de las reacciones de extravasación, la zona donde se aplica la inyección debe ser examinada con frecuencia y debería realizarse una consulta con un cirujano plástico, a la mayor brevedad posible, en caso de detectarse algún signo de reacción local, tal como dolor, eritema, edema o vesicación. Si comienza alguna ulceración, o de observarse un persistente y severo dolor en la región donde se produjo la extravasación, debería considerarse una pronta excisión del área afectada.

IDARUBICINA debería ser administrado lentamente (durante el transcurso de 10 a 15 minutos) en una serie de tubos destinados a una infusión intravenosa espontáneamente corriente de cloruro sódico inyectable) al 0.9 %, o de dextrosa inyectable al 5 %. El tubo debería ser conectado a una aguja Butterfly (tipo Mariposa) o a otro dispositivo adaptable, e insertado preferentemente en una vena de gran tamaño.

Incompatibilidad:

Salvo que se dispongan de datos específicos en materia de compatibilidad, IDARUBICINA no debería ser mezclado con otras drogas. Si se mezcla con heparina, se produce precipitación. El contacto prolongado con cualquier solución de un pH alcalino resultará en la degradación de la droga.

Aquellos productos que derivan de drogas parenterales deberían ser inspeccionados visualmente para comprobar la presencia de partículas extrañas y de decoloración antes de proceder a su administración siempre que la solución y los envases así lo permitan.



ADVERTENCIAS:

IDARUBICINA ha sido elaborado para ser administrado bajo la supervisión de un profesional médico experimentado en la quimioterapia contra la leucemia. IDARUBICINA es un potente supresor de la médula ósea. IDARUBICINA no debería ser administrado en pacientes con antecedentes de supresión de la médula ósea inducida por una anterior terapia con drogas o por radioterapia, salvo que el beneficio garantice (sic) el riesgo. Se producirá mielosupresión en todos aquellos pacientes que recibieren una dosis terapéutica de este agente para lograr una inducción, consolidación o mantenimiento del tratamiento en sí. Se requiere un cuidadoso monitoreo hematológico. De la misma forma, se han reportado muertes como consecuencia de infección y/o hemorragia durante el período de severa mielosupresión. Debería disponerse tanto de instalaciones de laboratorio como medidas de apoyo adecuadas a fin de poder monitorear la tolerabilidad de la droga y proteger y mantener el estado de aquel paciente que se encuentra comprometido por la toxicidad de la droga. Asimismo, debe ser posible tratar un severo problema hemorrágico y/o infección de un modo rápido y completo.

Tras la terapia con IDARUBICINA pueden producirse una toxicidad miocárdica, según lo manifestado por insuficiencias cardíacas congestivas potencialmente fatales, arritmias agudas que ponen en peligro la vida del paciente, u otro tipo de cardiopatías. A continuación se indican las medidas terapéuticas apropiadas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

La función cardíaca debería ser cuidadosamente monitoreada durante el transcurso del tratamiento con el objeto de disminuir el riesgo de toxicidad cardíaca del tipo descrito para el caso de otros compuestos de antraciclina. El riesgo presentado por dicha toxicidad miocárdica puede ser superior luego de la radiación concomitante o previa dirigida al área mediastínica-pericárdica, o en pacientes con anemia, depresión de la médula ósea, infecciones, pericarditis y/o miocarditis leucémica. Si bien no existen otros medios confiables para predecir la insuficiencia cardiaca congestiva, la cardiopatía inducida por antraciclinas se encuentra habitualmente asociada con una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) (en inglés) a partir de los valores de la línea de base correspondientes a la etapa de pretratamiento.

Debido a que las dificultades de la función hepática y/o renal pueden afectar la disposición de IDARUBICINA, la función hepática y renal debería ser evaluada a través de exámenes clínicos convencionales de laboratorio (en los cuales se utiliza bilirrubina sérica y creatinina sérica, en calidad de indicadores antes y durante el tratamiento. En un determinado número de ensayos clínicos Fase III, no se llevó a cabo el tratamiento cuando se comprobó que los niveles séricos de creatinina excedieron los 2 mg %. No obstante, en un ensayo Fase III, aquellos pacientes, cuyos niveles de bilirrubina se ubicaban entre 2.6 y 5 mg %, recibieron la antraciclina aunque con una reducción del 50 % en la dosis. Debería tenerse en cuenta la reducción de la dosis de IDARUBICINA en caso de que los niveles de bilirrubina y/o creatinina se sitúen por encima del rango normal (Ver **DOSIS Y ADMINISTRACION**).

Embarazo : Idarubicina fue embriotóxica y teratogénica en la rata, cuando se procedió a administrar una dosis de 1.2 mg / m² / día, o cuando se administró el equivalente a un décimo de la dosis en humanos, que no resultó ser tóxico en las madres de las ratas. Idarubicina resultó ser embriotóxica, si bien no teratogénica, en el conejo, incluso cuando se optó por administrar una dosis de 2.4 mg / m² / día, o el equivalente a dos décimos de la dosis en humanos, que fue tóxico en las madres de los conejos. No existe ninguna información definitiva acerca de la posibilidad de que idarubicina afecte de modo adverso la fertilidad humana o provoque teratogénesis. Se confeccionó un informe de una fatalidad fetal luego de la exposición materna a idarubicina luego de transcurrido el segundo trimestre. No se llevaron a cargo estudios adecuados y bien controlados en embarazadas. Si debiera administrarse IDARUBICINA durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada durante la terapia, la paciente debería ser advertida con respecto al riesgo potencial al que se encuentra expuesto el feto. En tal sentido, debería informarse a aquellas mujeres proclives a quedar embarazadas que eviten toda posibilidad de embarazo durante el tratamiento con IDARUBICINA .

PRECAUCIONES:

Generales:

La terapia con IDARUBICINA exige una cuidadosa observación del paciente y un exhaustivo monitoreo de laboratorio. Este producto puede inducir hiperuricemia secundaria a una rápida lisis de células leucémicas. Deben tomarse las medidas adecuadas con el objeto de impedir la hiperuricemia y de controlar cualquier infección sistémica antes de iniciar la terapia.

La extravasación de IDARUBICINA puede ocasionar una severa necrosis tisular local. La extravasación puede tener lugar con o sin una acompañante sensación de ardor o picazón incluso si la sangre retornara sin inconvenientes al momento de producirse la aspiración de la aguja de infusión. En caso de producirse síntomas o signos de extravasación, la inyección o infusión debería ser inmediatamente interrumpida y reiniciada en otra vena. (Ver **DOSIS Y ADMINISTRACION**).

Tests de Laboratorio:

Se recomiendan recuentos sanguíneos frecuentes y completos así como tests de monitoreo de la función renal y hepática.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de Fertilidad:

No se han llevado a cabo estudios formales a largo plazo de carcinogenicidad con IDARUBICINA . Tanto IDARUBICINA como los compuestos relacionados han demostrado poseer propiedades mutagénicas y carcinogénicas, cuando son testeados sobre modelos experimentales (incluyendo sistemas bacteriales, células mamarias en cultivo y ratas hembras Sprague-Dawley). En perros machos, a los cuales se les había administrado una dosis de 1.8 mg / m² / día, o incluso superior, de idarubicina (3 veces a la semana durante el transcurso de 13 semanas), se observó atrofia testicular con inhibición de espermiogénesis y maduración del espermatozoide, y con muy pocos o ningún espermatozoide maduro. Luego de un período de recuperación de 8 semanas, los efectos no fueron rápidamente reversibles.

Mujeres en Etapa de Lactancia:

Se desconoce si esta droga es excretada en la leche materna. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche materna y debido a la potencial posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias en los lactantes como consecuencia de la administración de idarubicina, las madres deberían discontinuar la etapa de lactancia antes de tomar esta droga.

Uso Pediátrico: La seguridad y eficacia de esta droga en niños no han sido establecidas.

REACCIONES ADVERSAS:

Aproximadamente 500 pacientes con AML han recibido IDARUBICINA, en combinación con Ara-C, durante ensayos clínicos controlados que tuvieron lugar en distintas partes del mundo. Asimismo, más de 550 pacientes con leucemia aguda han sido tratados en ensayos no controlados utilizándose IDARUBICINA administrado ya sea como único agente o bien en combinación con otros compuestos.

La siguiente tabla enumera las experiencias adversas reportadas en el Estudio 2 estadounidense (ver ESTUDIOS CLINICOS) y resulta ser un material representativo de las experiencias de los demás estudios. Estas experiencias adversas configuraron la totalidad de las experiencias reportadas u observadas, incluyendo aquellas que no estaban consideradas como dosis-relacionadas. Aquellos pacientes que se sometieron a una terapia de inducción para la AML y que se hallan seriamente enfermos debido a las enfermedades que padecen están recibiendo múltiples transfusiones y medicaciones concomitantes incluyendo antibióticos potencialmente tóxicos y agentes antifúngicos. Así, resulta difícil determinar el aporte de la droga estudiada al perfil ofrecido por las experiencias adversas.

Fase de Inducción	Porcentaje de Pacientes	
Experiencias Adversas	IDR (N=110)	NDR (N=118)
Infección	95%	97%
Náusea y Vómitos	82%	80%
Pérdida de Pelo	77%	72%
Calambres Abdominales / Diarrea	73%	68%
Hemorragia	63%	65%
Mucositis	50%	55%
Reacciones Dermatológicas	46%	40%
Condición Mental	41%	34%
Reacciones Pulmonares Clínicas	39%	39%
Fiebre (no fue clasificada en ninguna otra parte)	26%	28%

Fase de Inducción	Porcentaje de Pacientes	
Experiencias Adversas	IDR (N=110)	NDR (N=118)
Cefalea	20%	24%
Reacción Cardíaca Clínica	16%	24%
Reacción Neurológica que afecta a los nervios periféricos	7%	9%
Alergia Pulmonar	2%	4%
Ataque	4%	5%
Cerebelar	4%	4%

La duración de la aplasia así como la incidencia de mucositis resultaron ser mayores en el grupo de estudio IDR que en el DNR, en especial durante la consolidación en algunos ensayos controlados estadounidenses. La siguiente información refleja la experiencia obtenida en base a los ensayos clínicos controlados estadounidenses.

Mielosupresión:

La mielosupresión severa constituye la principal toxicidad asociada con la terapia de IDARUBICINA . No obstante, se requiere este efecto de la droga a fin de erradicar el clon leucémico. Durante el período de mielosupresión, los pacientes se encuentran bajo el riesgo de desarrollo de infección y hemorragia que pueden poner en peligro la vida del paciente o incluso tener consecuencias fatales.

Gastrointestinales:

Con frecuencia se reportaron episodios de náusea y/o vómitos, mucositis, dolor abdominal y diarrea. Sin embargo, estas reacciones fueron severas (de acuerdo con una clasificación equivalente a Grado 4, según la OMS) en menos del 5% de los pacientes. Raramente, se reportó enterocolitis severa con perforación. El riesgo de perforación puede verse incrementado por la intervención instrumental. La posibilidad de perforación debería ser considerada en aquellos pacientes que desarrollaron dolor abdominal severo. Por lo tanto, deberían adoptarse las medidas adecuadas para determinar el diagnóstico y posterior control de la reacción adversa.

Dermatológicas:

Frecuentemente se reportó alopecia. Asimismo, se observaron otras reacciones dermatológicas incluyendo erupción generalizada, urticaria y una erupción eritrodermatosa con ampollas de las palmas y plantas del pie. Las reacciones dermatológicas por lo general fueron atribuidas a la terapia antibiótica concomitante. Además se reportaron reacciones locales incluyendo urticaria en el sitio donde se aplicó la inyección con el producto. Con la administración de idarubicina, asimismo se ha comprobado la recurrencia de reacción cutánea debido a una radioterapia previa.

Hepáticas y Renales:

Se registraron cambios en los tests de función hepática y renal. Habitualmente, tales cambios fueron transitorios y se produjeron bajo estado de sepsis y mientras los pacientes se encontraban recibiendo antibióticos potencialmente hepatotóxicos y nefrotóxicos y agentes antifúngicos. Severos cambios en la función renal (de acuerdo con una clasificación equivalente a Grado 4, según la OMS) fueron observados en no más del 1 % de los pacientes, mientras que los cambios también resultaron ser severos en la función hepática (de acuerdo con una clasificación equivalente a Grado 4, según la OMS) en menos del 5 % de los pacientes.

Cardíacas:

En el grupo de pacientes sometido a la terapia de inducción para el tratamiento de la AML, se reportaron insuficiencia cardíaca congestiva (por lo general, atribuida una sobrecarga de líquido), arritmias serias, incluyendo fibrilación atrial, dolor de pecho, infarto del miocardio y disminuciones asintomáticas en la LVEF. Habitualmente, la insuficiencia miocárdica y las arritmias fueron, por lo general, reversibles y tuvieron lugar bajo estado de sepsis, anemia y de una administración agresiva de líquido por vía intravenosa. Estas reacciones adversas fueron reportadas con mayor frecuencia en pacientes mayores de 60 años y en aquellos con alguna enfermedad cardíaca preexistente.

SOBREDOSIS:

No existe ningún antídoto conocido para IDARUBICINA . Se reportaron dos casos fatales de sobredosis en pacientes que recibieron este producto para el tratamiento de la AML. Las dosis administradas fueron de 135 mg / m² durante 3 días y de 45 mg / m² de idarubicina y de 90 mg / m² de daunorubicina durante un lapso de 3 días.

Se anticipa que la sobredosis con idarubicina resultará en una mielosupresión severa y prolongada y posiblemente en una severidad incrementada de la toxicidad gastrointestinal. Se requieren técnicas de cuidado de apoyo adecuadas incluyendo transfusiones de plaquetas, administración de antibióticos y tratamiento sintomático de la mucositis. No se conoce por completo el efecto ejercido por la sobredosis aguda sobre la función cardíaca pero se produjo una severa arritmia en 1 de los 2 pacientes expuestos. Se anticipa que dosis muy elevadas de idarubicina pueden provocar una toxicidad cardíaca aguda y pueden estar asociadas con una elevada incidencia de la insuficiencia cardíaca tardía.

No se llevaron a cabo estudios de disposición en pacientes que fueron sometidos a diálisis. Circunstancias tales como la profunda conducta multicompartimiento, la extensiva distribución extravascular así como el enlace tisular junto con una baja fracción no ligada disponible en el pool plasmático hicieron que fuera poco probable que la eficacia o toxicidad terapéutica se viese alterada por la administración peritoneal o la sesión de hemodiálisis convencionales.

Manipulación y Modo de Eliminación:

Deberían tenerse en cuenta los procedimientos de manipulación y modo de eliminación de la drogas anticancerígenas.

Se han publicado diversas pautas sobre este tema. Sin embargo, no existe ningún consenso general que avale que la totalidad de los procedimientos recomendados en las pautas son absolutamente necesarios o adecuados.

CONSERVACION:

Conservar el frasco entre 15°C-30°C. Debe evitarse toda exposición directa a la luz solar.

Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°: 48.579

PRESENTACION:

IDARUBICINA VARIFARMA (Clorhidrato de Idarubicina)
Polvo liofilizado inyectable 5, 10 y 20 mg por 1, 5, 10, 50 y 100 unidades, siendo las tres últimas para Uso Exclusivo en Hospitales.

Elaborado en:
LABORATORIO VARIFARMA S.A.
E. de las Carreras 2463
B1643AVK - Béccar - Buenos Aires - Argentina
Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

En Ecuador:
Importado y distribuido por:
Varifarma Ecuador S.A. - Quito - Ecuador.
Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C.
VENTA BAJO RECETA MÉDICA

