Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0575

BUENOS AIRES, 24 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022642-10-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PHARMACIA AB (SUECIA) (Laboratorio titular), representada por PFIZER S.R.L solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto ZAVEDOS / IDARUBICINA CLORHIDRATO forma farmacéutica y concentración: Inyectable liofilizado, 5 y 10mg; Cápsulas 5, 10 y 25mg autorizado por el Certificado N° 38.856.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 164 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0575

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 41 a 67 (Inyectable liofilizado) y de fojas 68 a 91 (Cápsulas) para la Especialidad Medicinal denominada ZAVEDOS / IDARUBICINA CLORHIDRATO forma farmacéutica y concentración: Inyectable liofilizado, 5 y 10mg; Cápsulas 5, 10 y 25mg propiedad de la firma PHARMACIA AB (SUECIA) (Laboratorio titular), representada por PFIZER S.R.L anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.856 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-022642-1D-7

DISPOSICION Nº 0575

gg

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

DUPLICADO 0575

76

PROYECTO DE PROSPECTO

ZAVEDOS
IDARUBICINA
Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada — Industria Italiana

COMPOSICIÓN

Zavedos 5 mg: Clorhidrato de idarubicina: 5 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina 93 mg. Gliceril palmitato estearato 2 mg.

Zavedos 10 mg: Clorhidrato de idarubicina 10 mg.
Excipientes: Celulosa microcristalina 88 mg. Gliceril palmitato estearato 2 mg.

Zavedos 25 mg: Clorhidrato de idarubicina 25 mg.
Excipientes: Celulosa microcristalina 122 mg. Gliceril palmitato estearato 3 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Agente citotóxico. Antimitótico.

INDICACIONES

Zavedos oral puede ser usado para el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda, tanto en la inducción de remisión en pacientes no tratados previamente, como en pacientes que presenten recaída o pacientes refractarios, siempre que no se pueda utilizar la idarubicina por vía intravenosa, debido a razones médicas, psicológicas o sociales.
Zavedos puede ser usado en regímenes de quimioterapia en combinación con otros agentes citotóxicos.

Zavedos oral está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, como agente único, luego del fracaso a un tratamiento quimioterapéutico en primera línea que no incluyera antraciclinas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

La idarubicina es un agente que se intercala en el ADN, análogo de la daunorubicina, que tiene un efecto inhibitorio de la síntesis de ácidos nucleicos e interactúa con la enzima topoisomerasa II. La ausencia de un grupo metoxi en la posición 4 de la estructura de las antraciclinas, le confiere al compuesto una alta lipofilicidad, que resulta en una mayor rapidez de captación celular que la de la doxorubicina y la daunorubicina.

Se ha demostrado que la idarubicina tiene una potencia mayor que la daunorubicina y es un agente eficaz contra la leucemia y linfomas murinos, tanto por vía IV como oral.
Los estudios *in vitro* en células humanas y murinas resistentes a las antraciclinas mostraron un menor grado de resistencia cruzada para la idarubicina, en comparación con la doxorubicina y la daunorubicina.
Los estudios de cardiotoxicidad en animales han indicado que la idarubicina tiene un mejor índice terapéutico que la daunorubicina y la doxorubicina. El metabolito principal, el idarubicinol, ha demostrado, *in vitro* e *in vivo*, actividad antitumoral en modelos experimentales. En ratas, el idarubicinol, administrado en las mismas dosis que el compuesto original, es claramente menos cardiotóxico que la idarubicina.

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

FARMACOCINÉTICA

Después de la administración oral a pacientes con función renal y hepática normal, la idarubicina es absorbida rápidamente, con un tiempo pico de 2-4 horas, es eliminada de la circulación sistémica con una vida media plasmática terminal que varía entre 10 y 35 horas y es extensamente metabolizada a un metabolito activo, el idarubicinol, el cual es eliminado más lentamente con una vida media plasmática que varía en el rango entre 33 y 60 horas. La droga es eliminada mayormente por excreción biliar, principalmente en la forma de idarubicinol, y por excreción urinaria, siendo el 1-2% de la dosis como droga inalterada y hasta un 4,6% como idarubicinol.

Se ha evidenciado que los valores promedios de la biodisponibilidad absoluta varían entre 18 y 39% (los valores individuales observados en los estudios variaron entre 3 y 77%), mientras que los valores promedios calculados con los datos del metabolito activo, idarubicinol, son algo mayores (29-58%; extremos 12-153%).

Los estudios de concentraciones celulares (células nucleadas de la sangre y médula ósea) de la droga en pacientes leucémicos, indicaron que la captación es rápida y casi paralela a la aparición de la droga en el plasma. Las concentraciones de idarubicina e idarubicinol en células nucleadas de la sangre y médula ósea son más de doscientas veces superiores a las concentraciones en el plasma. Las velocidades de eliminación plasmática y celular de la idarubicina y el idarubicinol fueron casi comparables.

POBLACIONES ESPECIALES

Insuficiencia hepática y renal. La farmacocinética de la idarubicina en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal no ha sido evaluada por completo. Se espera que en los pacientes con disfunción hepática moderada o severa, el metabolismo de la idarubicina pueda estar obstaculizado y ello resultaría en niveles sistémicos más elevados de la droga. La disponibilidad de la idarubicina también se puede ver afectada en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, debe considerarse una disminución de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática y/o renal (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES) y la idarubicina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal severa (ver CONTRAINDICACIONES).

Pediátrica. Mediciones farmacocinéticas en 7 pacientes pediátricos recibiendo idarubicina intravenosa en un curso de tratamiento de 3 días con dosis de 15 a 40 mg/m^2, mostraron una vida media de idarubicina de 8,5 horas (rango: 3,6 - 26,4 hora). El metabolito activo, idarubicinol, acumulado durante el tratamiento de 3 días, exhibe una vida media promedio de 43,7 horas (rango: 27,8-131 hora). En un estudio separado, las mediciones farmacocinéticas en 15 pacientes pediátricos que recibieron idarubicina oral en un curso de tratamiento de 3 días con dosis entre 30 y 50 mg/m^2, reportó 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 período de tratamiento de 3 días.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La dosis se calcula en base al área de superficie corporal expresada en (mg/m^2).

En pacientes adultos con leucemia mielógena aguda la dosis oral recomendada es de 30 mg/m^2 de superficie corporal por día durante 3 días, como agente único, o entre 15 a 30 mg/m^2 de superficie corporal por día durante 3 días en combinación con otros agentes antileucémicos.

La dosis oral recomendada para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, como agente único, es de 45 mg/m^2 de superficie corporal administrada en un único día o dividida en 3 días consecutivos a razón de 15 mg/m^2/día, repetidos cada 3 ó 4 semanas en base a la recuperación hematológica del paciente.

La dosis acumulativa máxima recomendada es de 400 mg/m^2.

Sin embargo, en todos los regímenes de dosificación mencionados se debe tener en cuenta el estado hematológico del paciente y las dosis de otras drogas citotóxicas cuando se use en combinación.

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Modificaciones de la dosis

Disfunción hepática o renal. Dado que el deterioro de la función hepática y/o renal puede afectar la disponibilidad de idarubicina, se debe evaluar la función hepática y renal con análisis clínicos convencionales de laboratorio (utilizando los niveles de bilirrubina sérica y creatinina sérica como indicadores) antes y durante el tratamiento. En algunos estudios clínicos Fase III, el tratamiento fue contraindicado cuando los niveles séricos de bilirrubina y/o creatinina excedieron 2 mg %. Con otras antraciclinas generalmente se reduce la dosis en un 50% si los niveles de bilirrubina y/o creatinina están en un rango de 1,2 - 2,0 mg %.

La idarubicina no debe ser administrada a pacientes con insuficiencia hepática y/o renal severa (ver CONTRAINDICACIONES).

Modo de administración: Las cápsulas deben ser tragadas íntegramente con agua. Antes de la administración debe asegurarse que las cápsulas estén intactas. No deben ser disueltas, mordidas o masticadas. Las cápsulas de idarubicina pueden también ser administradas con una comida liviana.

CONTRAINDICACIONES

Zavedos no se debe administrar a pacientes con:

- Hipersensibilidad a la idarubicina, a otros componentes del producto o a otras antraciclinas o antracenedionas.
- No se debe dar comienzo al tratamiento con idarubicina en pacientes con falla renal o hepática severa ni en pacientes con infecciones no controladas.
- Insuficiencia miocárdica severa
- Infarto miocárdico reciente
- Arritmias severas
- Mielosupresión persistente
- Tratamiento previo con dosis acumulativas máximas de idarubicina y/o otra antraciclina/antracenediona.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

GENERALES: La administración de Zavedos Cápsulas debe ser administrada sólo bajo la supervisión de médicos expertos en quimioterapia de leucemias y con disposición de laboratorios y recursos adecuados para monitorear la tolerancia, proteger y mantener al paciente que padece toxicidad por dicha droga.
Los pacientes deben haberse recuperado de las toxicidades agudas de otros tratamientos citotóxicos (estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) previo al tratamiento con idarubicina.

FUNCIÓN CARDÍACA: La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas, que puede manifestarse como eventos tempranos (agudos) o tardíos (retardados).
Eventos tempranos (agudos): La cardiotoxicidad temprana de la idarubicina consiste fundamentalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías del electrocardiograma (ECG), tales como cambios inespecíficos en la onda ST-T. También han sido informados taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo auriculoventricular y bloqueo de rama. Estos efectos no predicen usualmente el desarrollo subsecuente de cardiotoxicidad tardía, son de escasa relevancia clínica y generalmente no constituyen un motivo para suspender el tratamiento con idarubicina.
Eventos tardíos (retardados): La cardiotoxicidad retardada se desarrolla usualmente en etapas tardías del curso del tratamiento con idarubicina o dentro de los 2 a 3 meses posteriores a la finalización del mismo; pero también han sido reportados eventos posteriores, varios meses a años luego de haber

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

completado el tratamiento. La cardiomiopatía tardía se manifiesta por reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), tales como disnea, edema pulmonar, edema por declive, cardiomegalia, hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope cardíaco. También se han reportado efectos subagudos, tales como pericarditis/miocarditis. La insuficiencia cardíaca congestiva que pone en peligro la vida es la forma más severa de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad acumulativa dosis limitante de la droga.

Los límites de las dosis acumulativas para la idarubicina IV u oral no se han definido. Sin embargo, la cardiomiopatía relacionada con la idarubicina fue reportada en el 5% de los pacientes que recibieron dosis IV acumulativas de 150 a 290 mg/m^2. La información disponible sobre pacientes tratados con dosis orales acumulativas totales de hasta 400 mg/m^2 sugiere que la probabilidad de cardiotoxicidad es baja.

La función cardíaca debe evaluarse antes de comenzar un tratamiento con idarubicina y monitorearse durante el mismo, para minimizar el riesgo de un daño cardíaco severo intercurrente. El riesgo puede reducirse mediante el monitoreo regular de la FEVI durante el curso del tratamiento, con una discontinuación inmediata de la idarubicina ante el primer signo de deterioro funcional. El método de cuantificación apropiado para evaluaciones repetitivas de la función cardíaca (evaluación de la FEVI) incluye la angiografía con radionúclidos (MUGA) o el ecocardiograma (ECHO). Se recomienda una evaluación basal cardíaca con un ECG y un escaneo MUGA o un ecocardiograma, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad aumentada. Estas determinaciones de la FEVI (MUGA o ecocardiograma) deben ser repetidas, particularmente si se alcanzan altas dosis acumulativas de antraciclinas. El método de evaluación seleccionado debe ser siempre el mismo durante el seguimiento.

Los factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante en el área del mediastino/pericardio, anemia, mielosupresión, infecciones, pericarditis y/o miocarditis leucémica, terapia previa con antraciclinas/antracenedionas, uso concomitante de cualquier otra droga que altere la contractilidad del miocardio o drogas cardiotóxicas (por ejemplo, trastuzumab). Las antraciclinas, incluyendo idarubicina, no deben ser administradas en combinación con otros agentes cardiotóxicos, a menos que la función cardíaca del paciente sea cuidadosamente monitoreada. Los pacientes que reciben antraciclinas luego de suspender el tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente aquellos con vidas medias prolongadas como el trastuzumab, pueden presentar un aumento del riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media del trastuzumab es de aproximadamente 28,5 días y puede persistir en la circulación hasta por 24 semanas. Por lo tanto, los médicos deben evitar el uso de una terapia basada en antraciclinas por 24 semanas después de suspender un tratamiento con trastuzumab, siempre que sea posible. Si las antraciclinas son utilizadas antes de este período de 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 que presenten factores de riesgo. Sin embargo, la toxicidad cardíaca con idarubicina puede ocurrir a dosis acumulativas menores, con o sin factores de riesgo cardíaco presentes.

Entre los lactantes y niños parece haber una mayor susceptibilidad a la toxicidad cardíaca inducida por las antraciclinas y por ello se les debe realizar una evaluación periódica a largo plazo de la función cardíaca.

Es probable que la toxicidad de la idarubicina y de otras antraciclinas/antracenedionas, sea aditiva.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA: La idarubicina es un potente mielosupresor. La idarubicina no debe administrarse a pacientes con depresión medular preexistente por tratamientos previos con drogas o por radioterapia. Luego de la administración de una dosis terapéutica de este agente, todos los pacientes padecerán mielosupresión severa.

El perfil hematológico debe ser evaluado antes y durante cada ciclo de terapia con idarubicina, y debe

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

incluir recuento diferencial de leucocitos. La manifestación más importante de la toxicidad hematológica de la idarubicina es leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) dosis-dependiente y reversible y es la toxicidad aguda dosis-limitante más común de esta droga. La leucopenia y neutropenia generalmente son severas; también pueden ocurrir trombocitopenia y anemia. Los recuentos de neutrófilos y plaquetas alcanzan usualmente su nadir entre los días 10 y 14 luego de administrar idarubicina; sin embargo, los recuentos de las células retornan generalmente a los niveles normales durante la tercer semana. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión severa incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

RIESGO DE LEUCEMIA SECUNDARIA: Leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, ha sido reportada en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo idarubicina. La leucemia secundaria es más común cuando hay asociación con drogas que dañan el ADN, en sujetos intensamente pretratados, o cuando se han escalado dosis de antraciclinas. El período de latencia puede variar entre 1 a 3 años.

GASTROINTESTINAL: La idarubicina es emetogénica. La mucositis (principalmente estomatitis, menos frecuentemente esofagitis) generalmente aparece en forma temprana luego de administrar la droga, y si es severa puede progresar en pocos días a ulceraciones mucosas. La mayoría de los pacientes se recuperan de este evento adverso a la tercer semana del tratamiento.
Ocasionalmente, se han observado episodios de eventos serios gastrointestinales (tales como perforación y sangrado) en pacientes recibiendo idarubicina en forma oral que padecían de leucemia aguda o con antecedentes de otra patología, o que habían recibido medicaciones que producían complicaciones gastrointestinales. En los pacientes con enfermedad gastrointestinal activa, con riesgo aumentado de sangrado y/o perforación, el médico debe estudiar el balance riesgo-beneficio de la terapia con idarubicina oral.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y/O RENAL: Dado que la insuficiencia hepática y/o renal puede afectar la disponibilidad de la idarubicina, la función hepática y renal deberán evaluarse con análisis clínicos convencionales (utilizando los niveles de bilirrubina sérica y creatinina sérica como indicadores) antes y durante el tratamiento. En algunos estudios clínicos de Fase III, el tratamiento fue contraindicado cuando los niveles séricos de bilirrubina y/o creatinina excedieron 2 mg %. Con otras antraciclinas generalmente se reduce la dosis en un 50% si los niveles de bilirrubina y/o creatinina están en un rango de 1,2 - 2,0 mg % (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL: La idarubicina puede inducir hiperuricemia, como consecuencia del intenso catabolismo de las purinas que acompaña a la rápida lisis de las células neoplásicas (síndrome de lisis tumoral) inducida por drogas. El monitoreo de los niveles sanguíneos de ácido úrico, potasio, fosfato, calcio y creatinina debe efectuarse desde el inicio del tratamiento. La hidratación, alcalinización de orina y profilaxis con alopurinol previenen la hiperuricemia y pueden minimizar las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Se deben tomar medidas apropiadas para controlar cualquier infección sistémica antes de iniciar la terapia.

EFECTOS INMUNOSUPRESORES/ INCREMENTO EN LA SUSCEPTIBILIDAD A LAS INFECCIONES: La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas a los pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluida la idarubicina, puede resultar en infecciones graves o fatales. La vacunación con una vacuna viva debe ser evitada en los pacientes que reciben idarubicina. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

OTRAS: Al igual que con otros agentes citotóxicos, se han informado casualmente tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolia pulmonar, con el uso de idarubicina.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS

La idarubicina es un potente mielosupresor y, usada en combinación con otros agentes citotóxicos, se debe considerar la posibilidad de toxicidad aditiva, especialmente relacionada a los efectos sobre médula ósea/hematológicos y gastrointestinales (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). El uso concomitante de drogas citotóxicas que hayan sido reportadas como potencialmente cardiotóxicas así como también, el uso de otros componentes cardioactivos (ej.: drogas bloqueantes de los canales de calcio) requiere un monitoreo cercano de la función cardíaca durante el tratamiento.
El metabolismo, farmacocinética y eficacia terapéutica y/o toxicidad de la idarubicina pueden ser afectados por cambios en la función hepática o renal inducidos por terapias concomitantes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
Durante la radioterapia concomitante o en las 2-3 semanas previas al tratamiento con idarubicina puede ocurrir un efecto aditivo mielosupresor.
Los alimentos no parecen provocar una disminución de la absorción de la idarubicina por lo cual es posible administrarla con una comida ligera.

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS Y ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD: La idarubicina fue genotóxica en la mayoría de las pruebas *in vitro* o *in vivo* realizadas. La idarubicina intravenosa fue carcinogénica, tóxica para los órganos reproductores y embriotóxica y teratogénica en ratas. No se vieron efectos notables sobre las madres o las crías en ratas que recibieron idarubicina intravenosa durante los períodos peri- y post-natales, en dosis de hasta 0,2 mg/kg/día. Se desconoce si el compuesto se excreta en la leche materna.
La idarubicina intravenosa, al igual que otras antraciclinas y drogas citotóxicas, fue carcinogénica en ratas. Un estudio de seguridad local en perros mostró que la extravasación del fármaco causa necrosis tisular.
La DL_{50} (valores promedio) de la idarubicina intravenosa fue de 4,4 mg/kg para ratones, 2,9 mg/kg para ratas y de aproximadamente 1,0 mg/kg para perros. Los principales blancos después de una dosis única fueron el sistema hemolinfopoyético y, especialmente en perros, el tracto gastrointestinal.
Los efectos tóxicos subsiguientes a la administración repetida de idarubicina intravenosa se investigaron en ratas y perros. Los principales blancos de la idarubicina intravenosa, en dichas especies animales, fueron el sistema hemolinfopoyético, el tracto gastrointestinal, el riñón, el hígado y los órganos reproductores masculinos y femeninos.

En lo concerniente al corazón, los estudios de cardiotoxicidad aguda y subaguda indicaron que la idarubicina intravenosa fue leve a moderadamente cardiotóxica solo en dosis letales, mientras que la doxorubicina y la daunorubicina produjeron daño miocárdico evidente en dosis no-letales.

La idarubicina puede inducir daño cromosómico en espermatozoides humanos. Por esta razón, los hombres bajo tratamiento con idarubicina deberán emplear métodos efectivos de contracepción.

EMBARAZO: El potencial embriotóxico de la idarubicina ha sido demostrado en estudios tanto *in vitro* como *in vivo*. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.
Las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas para que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento.
La idarubicina sólo debe ser usada durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto. La paciente debe ser informada del peligro potencial para el feto.

LACTANCIA: Se desconoce si la idarubicina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Se deberá aconsejar a las madres que no amamanten durante el tratamiento quimioterápico con idarubicina.

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MAQUINARIAS
Se deberá tener especial cuidado en caso de que sea esencial que los pacientes conduzcan o manejen maquinarias mientras están bajo tratamiento con idarubicina, sobre todo si se encuentran debilitados.

REACCIONES ADVERSAS
Los siguientes eventos adversos (no están listados en orden de frecuencia) han sido reportados en asociación a la terapia con la idarubicina (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES):
Infecciones e infestaciones: infección, sepsis/septicemia
Neoplasmas benignos, malignos y sin especificación: leucemias secundarias (leucemia mielógena aguda y síndrome mielodisplásico)
Trastornos de la sangre y el sistema linfática: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxis
Trastarnos del metabolismo y la nutrición: anorexia, deshidratación, hiperuricemia
Trastornos cardíacos: bloqueo aurículoventricular, bloqueo de rama, insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis, pericarditis, taquicardia sinusal, taquiarritmias
Trastornos vasculares: hemorragia, sofocos, flebitis, shock, tromboflebitis, tromboembolismo
Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal o sensación de ardor, colitis (incluyendo enterocolitis severa / enterocolitis neutropénica con perforación), diarrea, erosiones/ ulceración, esofagitis, sangrado del tracto gastrointestinal, mucositis/estomatitis, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: eritema acral, alopecía, hipersensibilidad de la piel irradiada ('reacción de memoria de la radiación'), toxicidad local, erupción/prurito, cambios en la piel, hiperpigmentación de la piel y las uñas, urticaria
Trastornos renales y urinarios: color rojo en la orina durante 1-2 días después de la administración
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: fiebre
Investigacianes: reducciones asintomáticas en la fracción de eyección ventricular izquierda, anormalidades del ECG, elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina.

SOBREDOSIFICACION
Dosis muy altas de idarubicina pueden causar toxicidad miocárdica aguda dentro de las 24 horas siguientes a la administración y mielosupresión severa dentro de la primer y segunda semana. Se ha observado insuficiencia cardíaca retardada con las antraciclinas, hasta varios meses después de una sobredosis.
Los pacientes tratados con idarubicina oral deben ser observados para detectar una posible hemorragia gastrointestinal y daño mucoso severo.
Aunque el envase de dosis única está diseñado para minimizar el riesgo de sobredosis y dado que no se dispone de datos, ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A.Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN
Zavedos 5 mg: Envase con 1, 15 y 30 cápsulas.
Zavedos 10 mg: Envase con 1 y 10 cápsulas.
Zavedos 25 mg: Envase con 1 y 6 cápsulas.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C. Proteger de la luz y la humedad.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

DUPLICADO 0573

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.856

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

Elaborado por: Pfizer Italia S.r.l., Milán, Italia

Importado por: PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica

Fecha última revisión:
LPD: 15/Octubre/2010

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

PROYECTO DE PROSPECTO

ZAVEDOS
IDARUBICINA
Inyectable liofilizado

USO INTRAVENOSO

Venta Bajo Receta Archivada — Industria Italiana

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de Zavedos 5 mg contiene: Clorhidrato de Idarubicina 5 mg. Lactosa 50 mg.
Cada ampolla de disolvente contiene: Agua para inyectables 5 ml.
Cada frasco ampolla de Zavedos 10 mg contiene: Clorhidrato de Idarubicina 10 mg. Lactosa 100 mg.
Cada ampolla de disolvente contiene: Agua para inyectables 10 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente citotóxico. Antimitótico.

INDICACIONES

Zavedos Inyectable está indicado para el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda (LNLA, también referida como leucemia mielógena aguda, LMA) en adultos, para inducción de remisión como terapia de primera línea o para inducción de remisión en pacientes con recidiva o refractarios.

También está indicado para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA), como tratamiento de segunda línea en adultos y niños.
Zavedos puede ser usado en regímenes de quimioterapia en combinación con otros agentes citotóxicos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

La idarubicina es un agente que se intercala en el ADN, análogo de la daunorubicina, que tiene un efecto inhibitorio de la síntesis de ácidos nucleicos e interactúa con la enzima topoisomerasa II. La ausencia de un grupo metoxi en la posición 4 de la estructura de las antraciclinas, le confiere al compuesto una alta lipofilicidad, que resulta en una mayor rapidez de captación celular que la de la doxorubicina y la daunorubicina.

Se ha demostrado que la idarubicina tiene una potencia mayor que la daunorubicina y es un agente eficaz contra la leucemia y linfomas murinos, tanto por vía IV como oral.
Los estudios *in vitro* en células humanas y murinas resistentes a las antraciclinas mostraron un menor grado de resistencia cruzada para la idarubicina, en comparación con la doxorubicina y la daunorubicina.
Los estudios de cardiotoxicidad en animales han indicado que la idarubicina tiene un mejor índice terapéutico que la daunorubicina y la doxorubicina. El metabolito principal, el idarubicinol, ha demostrado, *in vitro* e *in vivo*, actividad antitumoral en modelos experimentales. En ratas, el idarubicinol, administrado en las mismas dosis que el compuesto original, es claramente menos cardiotóxico que la idarubicina.

FARMACOCINÉTICA

Después de la administración intravenosa a pacientes con función renal y hepática normal, la idarubicina es eliminada de la circulación sistémica con una vida media plasmática terminal que varía entre 11 y 25 horas y es extensamente metabolizada a un metabolito activo, el idarubicinol, el cual es eliminado más lentamente con una vida media plasmática que varía en el rango entre 41 a 69 horas. La droga es eliminada por excreción

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

biliar y renal, principalmente en la forma de idarubicinol.
Los estudios de concentraciones celulares (células nucleadas de la sangre y médula ósea) de la droga en pacientes leucémicos, demostraron que las concentraciones pico celulares de idarubicina se alcanzan en pocos minutos después de la inyección. Las concentraciones de idarubicina e idarubicinol en las células nucleadas de la sangre y de la médula ósea, son más de 100 veces superiores a la concentración en el plasma. Las velocidades de eliminación de la idarubicina del plasma y las células fueron casi comparables, con una vida media terminal de alrededor de 15 horas. La vida media terminal del idarubicinol en las células fue de aproximadamente 72 horas.

POBLACIONES ESPECIALES
Insuficiencia hepática y renal. La farmacocinética de la idarubicina en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal no ha sido evaluada por completo. Se espera que en los pacientes con disfunción hepática moderada o severa, el metabolismo de la idarubicina pueda estar obstaculizado y ello resultaría en niveles sistémicos más elevados de la droga. La disponibilidad de la idarubicina también se puede ver afectada en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, debe considerarse una disminución de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática y/o renal (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES) y la idarubicina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal severa (ver CONTRAINDICACIONES).
Pediátrica. Mediciones farmacocinéticas en 7 pacientes pediátricos recibiendo idarubicina intravenosa en un curso de tratamiento de 3 días con dosis de 15 a 40 mg/m^2, mostraron una vida media de idarubicina de 8,5 horas (rango: 3,6 - 26,4 hora). El metabolito activo, idarubicinol, acumulado durante el tratamiento de 3 días, exhibe una vida media promedio de 43,7 horas (rango: 27,8-131 hora).
En un estudio separado, las mediciones farmacocinéticas en 15 pacientes pediátricos que recibieron idarubicina oral en un curso de tratamiento de 3 días con dosis entre 30 y 50 mg/m^2, reportó 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 período de tratamiento de 3 días.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION
La dosis se calcula en base al área de superficie corporal expresada en (mg/m^2).

Advertencia: No debe ser administrado por vía intratecal.

Leucemia no linfocítica aguda (LNLA) / Leucemia mielógena aguda (LMA)
Adultos
- 12 mg/m^2 de superficie corporal, por vía intravenosa, por día, durante 3 días, en combinación con citarabina
u
- 8 mg/m^2 de superficie corporal, por vía intravenosa, por día, durante 5 días, como agente único o en combinación.

En pacientes con diagnóstico inequívoco de leucemia, luego de la inducción se puede administrar un segundo curso. La administración de este segundo curso debe demorarse en pacientes que presentan mucositis severa hasta que se recuperen del efecto tóxico. Se recomienda luego, reducir la dosis en un 25%.

Leucemia linfocítica aguda (LLA)
Adultas
La dosis intravenosa recomendada, como agente único en LLA, es de 12 mg/m^2 de superficie corporal por día, durante 3 días.
Niños
10 mg/m^2 de superficie corporal, por vía intravenosa, por día, durante 3 días, como agente único.

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

Sin embargo, en todos los regímenes de dosificación antedichos se debe tener en cuenta el estado hematológico del paciente y las dosis de otras drogas citotóxicas cuando se use en combinación.

Modificaciones de la dosis

Disfunción Hepática o Renal. Dado que el deterioro de la función hepática y/o renal puede afectar la disponibilidad de idarubicina, se debe evaluar la función hepática y renal con análisis clínicos convencionales de laboratorio (utilizando los niveles de bilirrubina sérica y creatinina sérica como indicadores) antes y durante el tratamiento. En algunos estudios clínicos Fase III, el tratamiento fue contraindicado cuando los niveles séricos de bilirrubina y/o creatinina excedieron 2 mg %. Con otras antraciclinas generalmente se reduce la dosis en un 50% si los niveles de bilirrubina y/o creatinina están en un rango de 1,2 - 2,0 mg %

La idarubicina no debe ser administrada a pacientes con insuficiencia hepática y/o renal severa (ver CONTRAINDICACIONES).

Modo de administración:

Reconstituir el contenido del frasco ampolla de 5 mg con 5 ml de agua para inyectables y el de 10 mg con 10 ml de agua para inyectables. Disolver.

La solución resultante es hipotónica y se debe seguir el procedimiento recomendado para la administración.

Zavedos Inyectable debe administrarse sólo por vía endovenosa. La solución reconstituida deberá administrarse lentamente durante 5 a 10 minutos por una tubuladura (de libre flujo) con una infusión intravenosa de cloruro de sodio al 0,9% o de dextrosa al 5%. Esta técnica minimiza el riesgo de trombosis o extravasación que puede conducir a celulitis y necrosis severa. Si se produce cualquier signo o síntoma de extravasación durante la administración, debe interrumpirse la inyección o infusión de inmediato y la misma debe reiniciarse en otra vena.

No ser recomienda una inyección en bolo directo, debido al riesgo de extravasación, que puede ocurrir aún en presencia de un retorno sanguíneo adecuado por aspiración con la aguja.La inyección en venas pequeñas o bien la inyección repetida en la misma vena puede producir esclerosis venosa. Para información adicional, ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, EXTRAVASACIÓN.

INSTRUCCIONES PARA EL USO

El contenido de los frascos ampolla se halla bajo presión negativa para minimizar la formación de aerosol durante la reconstitución: se requiere precaución al insertar la aguja.

Debe evitarse la inhalación de cualquier aerosol producido durante la reconstitución.

Medidas de protección:

Dada la naturaleza tóxica de esta droga se recomiendan las siguientes medidas de protección:

- El personal debe estar entrenado en las técnicas adecuadas de reconstitución y manejo del medicamento
- Las mujeres embarazadas deben ser excluidas de la manipulación de este medicamento
- El personal que maneje idarubicina debe usar ropa protectora: gafas, batas, guantes desechables y barbijos
- Se debe definir un área designada para la reconstitución (de preferencia bajo un sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo se debe proteger con papel desechable, absorbente, con dorso de plástico
- Todos los objetos utilizados para la reconstitución, administración o limpieza, incluidos los guantes, deben disponerse en bolsas de basura de alto riesgo, para incineración a alta temperatura
- Los derrames o escapes se deben tratar con hipoclorito de sodio diluido (1% de cloro disponible), preferentemente por remojo, y luego enjuagar con agua
- Todos los materiales de limpieza se deben desechar como se indicó previamente
- El contacto accidental con la piel o los ojos deberá tratarse inmediatamente mediante lavado abundante con agua, agua y jabón, o solución de bicarbonato de sodio y se debe buscar atención médica
- En caso de contacto con los ojos, se debe mantener retraído el párpado y lavar con abundante agua al menos durante 15 minutos. Inmediatamente buscar la evaluación de un médico

PFIZER S.R.L.
VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

- Luego de quitados los guantes, siempre lavar las manos
- Descartar toda solución no usada

CONTRAINDICACIONES

Zavedos no se debe administrar a pacientes con:

- Hipersensibilidad a la idarubicina, a otros componentes del producto o a otras antraciclinas o antracenedionas.
- No se debe dar comienzo al tratamiento con idarubicina en pacientes con falla renal o hepática severa, ni en pacientes con infecciones no controladas.
- Insuficiencia miocárdica severa
- Infarto miocárdico reciente
- Arritmias severas
- Mielosupresión persistente. La droga no debe administrarse a pacientes con supresión preexistente inducida por tratamientos farmacológicos previos o radioterapia, a menos que el beneficio justifique el riego potencial para el paciente.
- Tratamiento previo con dosis acumulativas máximas de idarubicina y/u otra antraciclina/antracenediona.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

1. Zavedos Inyectable debe administrarse lentamente en infusión venosa de libre flujo. Nunca debe administrarse por vía intramuscular o subcutánea. Puede ocurrir una severa lesión necrótica de los tejidos si se produce extravasación durante la administración.
2. Como ocurre con el resto de las antraciclinas, el uso de Zavedos Inyectable puede causar toxicidad miocárdica, llevando a una insuficiencia cardíaca congestiva. La toxicidad cardíaca es más común en pacientes que han recibido previamente tratamiento con antraciclinas o que tienen una enfermedad cardiológica preexistente.
3. Como es usual con los agentes utilizados para el tratamiento de la leucemia, ocurre mielosupresión severa cuando se los administra en dosis que resultan efectivas.
4. La administración de Zavedos Inyectable debe ser realizada sólo bajo la supervisión de médicos expertos en quimioterapia de leucemias y con disposición de laboratorios y recursos adecuados para monitorear la tolerancia, proteger y mantener al paciente que padece toxicidad por dicha droga. El médico tratante y la institución deben poseer la capacidad de responder en forma rápida y completa ante eventos hemorrágicos severos y/o infecciones que puedan acontecer.
5. La dosis debe reducirse en pacientes con daño hepático o renal.

Los pacientes deben haberse recuperado de las toxicidades agudas de otros tratamientos citotóxicos (estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) previo al tratamiento con idarubicina.

FUNCIÓN CARDÍACA: La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas, que puede manifestarse como eventos tempranos (agudos) o tardíos (retardados).

Eventos tempranos (agudos): La cardiotoxicidad temprana de la idarubicina consiste fundamentalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías del electrocardiograma (ECG), tales como cambios inespecíficos en la onda ST-T. También han sido informados taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo auriculoventricular y bloqueo de rama. Estos efectos no predicen usualmente el desarrollo subsecuente de cardiotoxicidad tardía, son de escasa relevancia clínica y generalmente no constituyen un motivo para suspender el tratamiento con idarubicina.

Eventos tardíos (retardados): La cardiotoxicidad retardada se desarrolla usualmente en etapas tardías del curso del tratamiento con idarubicina o dentro de los 2 a 3 meses posteriores a la finalización del mismo; pero también han sido reportados eventos posteriores, varios meses a años luego de haber completado el

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

tratamiento. La cardiomiopatía tardía se manifiesta por reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), tales como disnea, edema pulmonar, edema por declive, cardiomegalia, hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope cardíaco. También se han reportado efectos subagudos, tales como pericarditis/miocarditis. La insuficiencia cardíaca congestiva que pone en peligro la vida es la forma más severa de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad acumulativa dosis limitante de la droga.
Los límites de las dosis acumulativas para la idarubicina IV u oral no se han definido. Sin embargo, la cardiomiopatía relacionada con la idarubicina fue reportada en el 5% de los pacientes que recibieron dosis IV acumulativas de 150 a 290 mg/m^2. La información disponible sobre pacientes tratados con dosis orales acumulativas totales de hasta 400 mg/m^2 sugiere que la probabilidad de cardiotoxicidad es baja.
La función cardíaca debe evaluarse antes de comenzar un tratamiento con idarubicina y monitorearse durante el mismo, para minimizar el riesgo de un daño cardíaco severo intercurrente. El riesgo puede reducirse mediante el monitoreo regular de la FEVI durante el curso del tratamiento, con una discontinuación inmediata de la idarubicina ante el primer signo de deterioro funcional. El método de cuantificación apropiado para evaluaciones repetitivas de la función cardíaca (evaluación de la FEVI) incluye la angiografía con radionúclidos (MUGA) o el ecocardiograma (ECHO). Se recomienda una evaluación basal cardíaca con un ECG y un escaneo MUGA o un ecocardiograma, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad aumentada. Estas determinaciones de la FEVI (MUGA o ecocardiograma) deben ser repetidas, particularmente si se alcanzan altas dosis acumulativas de antraciclinas. El método de evaluación seleccionado debe ser siempre el mismo durante el seguimiento.
Los factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante en el área del mediastino/pericardio, anemia, mielosupresión, infecciones, pericarditis y/o miocarditis leucémica, terapia previa con antraciclinas/antracenedionas, uso concomitante de cualquier otra droga que altere la contractilidad del miocardio o drogas cardiotóxicas (por ejemplo, trastuzumab). Las antraciclinas, incluyendo idarubicina, no deben ser administradas en combinación con otros agentes cardiotóxicos, a menos que la función cardíaca del paciente sea cuidadosamente monitoreada. Los pacientes que reciben antraciclinas luego de suspender el tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente aquellos con vidas medias prolongadas como el trastuzumab, pueden presentar un aumento del riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media del trastuzumab es de aproximadamente 28,5 días y puede persistir en la circulación hasta por 24 semanas. Por lo tanto, los médicos deben evitar el uso de una terapia basada en antraciclinas por 24 semanas después de suspender un tratamiento con trastuzumab, siempre que sea posible. Si las antraciclinas son utilizadas antes de este período de 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 que presenten factores de riesgo. Sin embargo, la toxicidad cardíaca con idarubicina puede ocurrir a dosis acumulativas menores, con o sin factores de riesgo cardíaco presentes.
Entre los lactantes y niños parece haber una mayor susceptibilidad a la toxicidad cardíaca inducida por las antraciclinas y por ello se les debe realizar una evaluación periódica a largo plazo de la función cardíaca.
Es probable que la toxicidad de la idarubicina y de otras antraciclinas/antracenedionas, sea aditiva.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA: La idarubicina es un potente mielosupresor. La idarubicina no debe administrarse a pacientes con depresión medular preexistente por tratamientos previos con drogas o por radioterapia. Luego de la administración de una dosis terapéutica de este agente, todos los pacientes padecerán mielosupresión severa.
El perfil hematológico debe ser evaluado antes y durante cada ciclo de terapia con idarubicina, y debe incluir recuento diferencial de leucocitos. La manifestación más importante de la toxicidad hematológica de la idarubicina es leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) dosis-dependiente y reversible y es la toxicidad aguda dosis-limitante más común de esta droga. La leucopenia y neutropenia generalmente son severas; también pueden ocurrir trombocitopenia y anemia. Los recuentos de neutrófilos y plaquetas alcanzan

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

usualmente su nadir entre los días 10 y 14 luego de administrar idarubicina; sin embargo, los recuentos de las células retornan generalmente a los niveles normales durante la tercer semana. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión severa incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

RIESGO DE LEUCEMIA SECUNDARIA: Leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, ha sido reportada en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo idarubicina. La leucemia secundaria es más común cuando hay asociación con drogas que dañan el ADN, en sujetos intensamente pretratados, o cuando se han escalado dosis de antraciclinas. El período de latencia puede variar entre 1 a 3 años.

GASTRDINTESTINAL: La idarubicina es emetogénica. La mucositis (principalmente estomatitis, menos frecuentemente esofagitis) generalmente aparece en forma temprana luego de administrar la droga, y si es severa puede progresar en pocos días a ulceraciones mucosas. La mayoría de los pacientes se recuperan de este evento adverso a la tercer semana del tratamiento.
Ocasionalmente, se han observado episodios de eventos serios gastrointestinales (tales como perforación y sangrado) en pacientes recibiendo idarubicina en forma oral que padecían de leucemia aguda o con antecedentes de otra patología, o que habían recibido medicaciones que producían complicaciones gastrointestinales. En los pacientes con enfermedad gastrointestinal activa, con riesgo aumentado de sangrado y/o perforación, el médico debe estudiar el balance riesgo-beneficio de la terapia con idarubicina oral.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y/O RENAL: Dado que la insuficiencia hepática y/o renal puede afectar la disponibilidad de la idarubicina, la función hepática y renal deberán evaluarse con análisis clínicos convencionales (utilizando los niveles de bilirrubina sérica y creatinina sérica como indicadores) antes y durante el tratamiento. En algunos estudios clínicos de Fase III, el tratamiento fue contraindicado cuando los niveles séricos de bilirrubina y/o creatinina excedieron 2 mg %. Con otras antraciclinas generalmente se reduce la dosis en un 50% si los niveles de bilirrubina y/o creatinina están en un rango de 1,2 - 2,0 mg % (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

EFECTOS EN EL SITIO DE INYECCIÓN: La fleboesclerosis puede resultar de la inyección en un vaso sanguíneo pequeño o de repetidas inyecciones en la misma vena. El cumplimiento de las normas recomendadas de administración puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el sitio de inyección (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

EXTRAVASACIÓN: La extravasación de idarubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, severas lesiones tisulares (vesiculación, celulitis grave) y necrosis. La extravasación puede ocurrir con o sin sensación de quemazón, inclusive si el retorno sanguíneo es adecuado luego de la aspiración con la aguja de infusión. Si se produce cualquier signo o síntoma de extravasación durante la administración, debe interrumpirse la inyección o infusión de inmediato y reiniciarse en otra vena (ver Posología y Modo de Administración).

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL: La idarubicina puede inducir hiperuricemia, como consecuencia del intenso catabolismo de las purinas que acompaña a la rápida lisis de las células neoplásicas (síndrome de lisis tumoral) inducida por drogas. El monitoreo de los niveles sanguíneos de ácido úrico, potasio, fosfato, calcio y creatinina debe efectuarse desde el inicio del tratamiento. La hidratación, alcalinización de orina y profilaxis con alopurinol previenen la hiperuricemia y pueden minimizar las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Se deben tomar medidas apropiadas para controlar cualquier infección sistémica antes de iniciar la terapia.

EFECTOS INMUNOSUPRESORES/ INCREMENTO EN LA SUSCEPTIBILIDAD A LAS INFECCIONES: La administración de vacunas vivas

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

o vivas-atenuadas a los pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluida la idarubicina, puede resultar en infecciones graves o fatales. La vacunación con una vacuna viva debe ser evitada en los pacientes que reciben idarubicina. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

OTRAS: Al igual que con otros agentes citotóxicos, se han informado casualmente tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolia pulmonar, con el uso de idarubicina.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS

La idarubicina es un potente mielosupresor y, usada en combinación con otros agentes citotóxicos, se debe considerar la posibilidad de toxicidad aditiva, especialmente relacionada a los efectos sobre médula ósea/hematológicos y gastrointestinales (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). El uso concomitante de drogas citotóxicas que hayan sido reportadas como potencialmente cardiotóxicas así como también, el uso de otros componentes cardioactivos (ej.: drogas bloqueantes de los canales de calcio) requiere un monitoreo cercano de la función cardíaca durante el tratamiento.

El metabolismo, farmacocinética y eficacia terapéutica y/o toxicidad de la idarubicina pueden ser afectados por cambios en la función hepática o renal inducidos por terapias concomitantes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Durante la radioterapia concomitante o en las 2-3 semanas previas al tratamiento con idarubicina puede ocurrir un efecto aditivo mielosupresor.

La idarubicina no debe ser mezclada con otras drogas. Debe evitarse el contacto de la droga con soluciones alcalinas ya que esto puede causar la degradación de la droga.

La idarubicina no debe mezclarse con heparina debido a la incompatibilidad química que puede llevar a precipitación de la droga.

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS Y ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD: La idarubicina fue genotóxica en la mayoría de las pruebas *in vitro* o *in vivo* realizadas. La idarubicina intravenosa fue carcinogénica, tóxica para los órganos reproductores y embriotóxica y teratogénica en ratas. No se vieron efectos notables sobre las madres o las crías en ratas que recibieron idarubicina intravenosa durante los períodos peri- y post-natales, en dosis de hasta 0,2 mg/kg/día. Se desconoce si el compuesto se excreta en la leche materna. La idarubicina intravenosa, al igual que otras antraciclinas y drogas citotóxicas, fue carcinogénica en ratas. Un estudio de seguridad local en perros mostró que la extravasación del fármaco causa necrosis tisular.

La DL_{50} (valores promedio) de la idarubicina intravenosa fue de 4,4 mg/kg para ratones, 2,9 mg/kg para ratas y de aproximadamente 1,0 mg/kg para perros. Los principales blancos después de una dosis única fueron el sistema hemolinfopoyético y, especialmente en perros, el tracto gastrointestinal.

Los efectos tóxicos subsiguientes a la administración repetida de idarubicina intravenosa se investigaron en ratas y perros. Los principales blancos de la idarubicina intravenosa, en dichas especies animales, fueron el sistema hemolinfopoyético, el tracto gastrointestinal, el riñón, el hígado y los órganos reproductores masculinos y femeninos.

En lo concerniente al corazón, los estudios de cardiotoxicidad aguda y subaguda indicaron que la idarubicina intravenosa fue leve a moderadamente cardiotóxica solo en dosis letales, mientras que la doxorubicina y la daunorubicina produjeron daño miocárdico evidente en dosis no-letales.

La idarubicina puede inducir daño cromosómico en espermatozoides humanos. Por esta razón, los hombres bajo tratamiento con idarubicina deberán emplear métodos efectivos de contracepción.

EMBARAZO: El potencial embriotóxico de la idarubicina ha sido demostrado en estudios tanto *in vitro* como *in vivo*. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas para que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento.

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

La idarubicina sólo debe ser usada durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto. La paciente debe ser informada del peligro potencial para el feto.

LACTANCIA: Se desconoce si la idarubicina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Se deberá aconsejar a las madres que no amamanten durante el tratamiento quimioterápico con idarubicina.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MAQUINARIAS

Se deberá tener especial cuidado en caso de que sea esencial que los pacientes conduzcan o manejen maquinarias mientras están bajo tratamiento con idarubicina, sobre todo si se encuentran debilitados.

REACCIONES ADVERSAS

Los siguientes eventos adversos (no están listados en orden de frecuencia) han sido reportados en asociación a la terapia con la idarubicina (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES):

Infecciones e infestaciones: infección, sepsis/septicemia

Neoplasmas benignos, malignos y sin especificación: leucemias secundarias (leucemia mielógena aguda y síndrome mielodisplásico)

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

Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxis

Trastornos del metabolismo y la nutrición: anorexia, deshidratación, hiperuricemia

Trastornos cardíacos: bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama, insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis, pericarditis, taquicardia sinusal, taquiarritmias

Trastornos vasculares: hemorragia, sofocos, flebitis, shock, tromboflebitis, tromboembolismo

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

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: eritema acral, alopecía, hipersensibilidad de la piel irradiada ('reacción de memoria de la radiación'), toxicidad local, erupción/prurito, cambios en la piel, hiperpigmentación de la piel y las uñas, urticaria

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

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: fiebre

Investigaciones: reducciones asintomáticas en la fracción de eyección ventricular izquierda, anormalidades del ECG, elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina.

SOBREDOSIFICACION

Dosis muy altas de idarubicina pueden causar toxicidad miocárdica aguda dentro de las 24 horas siguientes a la administración y mielosupresión severa dentro de la primer y segunda semana. Se ha observado insuficiencia cardíaca retardada con las antraciclinas, hasta varios meses después de una sobredosis.

Los pacientes tratados con idarubicina oral deben ser observados para detectar una posible hemorragia gastrointestinal y daño mucoso severo.

Aunque el envase de dosis única está diseñado para minimizar el riesgo de sobredosis y dado que no se dispone de datos, ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A.Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN

Zavedos 5 mg (1 mg/ml) x 5 ml. Envase conteniendo un frasco ampolla y una ampolla de disolvente.

Zavedos 10 mg (1 mg/ml) x 10 ml. Envase conteniendo un frasco ampolla y una ampolla de disolvente.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C. Proteger de la luz y de la humedad.

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

La solución reconstituida es estable durante 48 horas conservada entre 2°C y 8°C o 24 horas a temperatura ambiente; sin embargo, según normas de buena práctica farmacéutica, se recomienda que la solución no se almacene por períodos superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C.
El producto no contiene ningún conservante antibacteriano. Dado que no se puede asegurar una preparación aséptica, el producto debe prepararse inmediatamente antes de usar y la solución preparada sin usar debe desecharse.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.856

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

Elaborado por: Actavis Italia S.p.A., Milán, Italia.

Importado por: PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica

Fecha última revisión:
LPD: 15/Octubre/2010

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL