

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Idarubicina Sandoz 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 1 mg di idarubicina cloridrato.

Ogni flaconcino da 5 ml contiene 5 mg di idarubicina cloridrato.  
Ogni flaconcino da 10 ml contiene 10 mg di idarubicina cloridrato.  
Ogni flaconcino da 20 ml contiene 20 mg di idarubicina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.  
Soluzione chiara di colore da rosso ad arancione, priva di particelle.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Idarubicina Sandoz è indicato negli adulti per il trattamento della **leucemia mielogena acuta** (nota anche come leucemia mieloide acuta o **LMA**. In precedenza questo tipo di leucemia veniva chiamato leucemia non-linfoblastica acuta o LANL), per l'induzione della remissione nei pazienti non trattati o per l'induzione della remissione nei pazienti recidivi o refrattari.

Idarubicina cloridrato, in associazione con citarabina, è indicato per il trattamento di prima linea dell'induzione della remissione di bambini con leucemia mieloide acuta (LMA) non trattati in precedenza.

Idarubicina Sandoz è indicato negli adulti e nei bambini per il trattamento della recidiva di **leucemia linfoblastica acuta (LLA)** come trattamento di seconda linea.

Idarubicina Sandoz viene comunemente usato nei regimi di combinazione con chemioterapia che coinvolgono altri agenti citotossici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso endovenoso.  
Non per uso intratecale.  
Il dosaggio è calcolato in base alla superficie corporea.

### Posologia

## Leucemia mieloide acuta (LMA)

### **Adulti**

- 12 mg/m<sup>2</sup>/die per via ev per 3 giorni in combinazione con citarabina.
- oppure
- 8 mg/m<sup>2</sup>/die per via ev per 5 giorni con/senza combinazione.

### **Popolazione pediatrica**

Terapia di associazione:

Nei bambini con LMA l'intervallo di dose raccomandato di idarubicina cloridrato, in associazione con citarabina, è 10-12 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno per 3 giorni mediante iniezione endovenosa lenta.

**NOTA:** queste sono linee guida generali. Fare riferimento ai protocolli individuali per il dosaggio corretto.

## Leucemia linfoblastica acuta (LLA)

### **Adulti**

La dose suggerita negli adulti è di 12 mg/m<sup>2</sup>/die per via endovenosa per 3 giorni in regimi di combinazione adeguati.

### **Popolazione pediatrica**

10 mg/m<sup>2</sup>/die per via endovenosa per 3 giorni, in regimi di combinazione adeguati.

Questi regimi posologici devono tuttavia tenere conto dello stato ematologico del paziente e del dosaggio degli altri farmaci citotossici, quando vengono adottati in combinazione.

La somministrazione del secondo corso deve essere ritardata nei pazienti che sviluppano mucosite grave, fino a che non si verifichi il recupero da questa tossicità; si raccomanda inoltre una riduzione della dose pari al 25%.

Non si deve superare la dose totale massima di 120 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea.

### **Pazienti con compromissione della funzionalità epatica e/o renale:**

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica può essere necessario un aggiustamento del dosaggio (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

## **Modo di somministrazione**

### *Somministrazione endovenosa*

Idarubicina Sandoz deve essere somministrato solo per via endovenosa.

L'infusione può essere preparata diluendo Idarubicina Sandoz con sodio cloruro allo 0,9% o di glucosio al 5%.

In alternativa, il volume richiesto di prodotto non diluito può essere somministrato lentamente, nell'arco di 5-10 minuti, attraverso il tubolare di una fleboclisi in corso con una soluzione di sodio cloruro allo 0,9% o di glucosio al 5%.

Un'iniezione diretta non è consigliata, a causa del rischio di stravasamento, che può verificarsi anche in presenza di un adeguato ritorno del sangue in fase di aspirazione (vedere il paragrafo 4.4).

Per le istruzioni sulla diluizione del prodotto medicinale prima della somministrazione vedere il paragrafo 6.6.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, ad altre antracicline o antracenedioni
- Grave compromissione della funzionalità epatica
- Grave compromissione della funzionalità renale
- Infezioni incontrollate
- Grave cardiomiopatia
- Malattia miocardica infiammatoria acuta
- Grave insufficienza miocardica
- Recente infarto miocardico
- Gravi aritmie
- Mielosoppressione persistente
- Precedente trattamento con dosi cumulative massime di idarubicina cloridrato e/o di altre antracicline e antracenedioni (vedere il paragrafo 4.4)
- Diatesi emorragica
- Stomatite
- Allattamento al seno (vedere il paragrafo 4.6)
- Combinazione con il vaccino contro la febbre gialla.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### **Generali**

Idarubicina deve essere somministrata solo sotto la supervisione di medici esperti nell'uso della chemioterapia citotossica.

Questo garantisce la possibilità di effettuare il trattamento immediato ed efficace delle gravi complicanze dovute alla malattia e/o alla terapia (per esempio emorragie, infezioni molto gravi).

Prima di iniziare il trattamento con idarubicina cloridrato i pazienti devono riprendersi dalla tossicità acuta dovuta al precedente trattamento citotossico (come stomatite, neutropenia, trombocitopenia e infezioni generalizzate).

Prima di iniziare il trattamento con idarubicina cloridrato si devono monitorare le infezioni sistemiche.

#### **Funzionalità cardiaca**

La cardiotossicità è un rischio del trattamento con antracicline che può essere reso manifesto da eventi precoci (forma acuta) o tardivi (forma ritardata).

Eventi precoci (forma acuta): la cardiotossicità precoce di idarubicina consiste principalmente in tachicardia sinusale e/o anomalie dell'elettrocardiogramma

(ECG), come alterazioni non specifiche del tratto ST-T. Sono stati riportati anche tachiaritmie, comprese contrazioni ventricolari premature e tachicardia ventricolare, e bradicardia, così come blocco atrioventricolare e di branca. Questi effetti di solito non preannunciano un successivo sviluppo di cardiotoxicità tardiva, sono raramente di importanza clinica e non sono generalmente motivo per interrompere il trattamento con idarubicina.

Eventi tardivi (forma ritardata): la cardiotoxicità ritardata di solito si sviluppa tardi nel corso della terapia o entro 2 o 3 mesi dopo il termine del trattamento, ma sono stati riportati eventi tardivi anche diversi mesi o anni dopo il completamento del trattamento. La cardiomiopatia tardiva si manifesta con una ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) e/o con segni e sintomi di insufficienza cardiaca congestizia (ICC), come dispnea, edema polmonare, edema dipendente, cardiomegalia, epatomegalia, oliguria, ascite, versamento pleurico e ritmo di *gallop*. Sono stati riportati anche effetti subacuti, come pericardite/miocardite. L'ICC potenzialmente fatale è la più grave forma di cardiomiopatia indotta da antracicline e rappresenta la tossicità dose-limitante cumulativa del farmaco. Non sono stati definiti limiti cumulativi di dosaggio per idarubicina cloridrato per via ev od orale. Tuttavia nel 5% dei pazienti che avevano ricevuto dosi cumulative per via ev pari a 150-290 mg/m<sup>2</sup> è stata riportata cardiomiopatia correlata a idarubicina. I dati disponibili sui pazienti trattati con dosi orali totali cumulative di idarubicina cloridrato fino a 400 mg/m<sup>2</sup> suggeriscono una bassa probabilità di cardiotoxicità.

La funzionalità cardiaca deve essere valutata prima che i pazienti siano sottoposti al trattamento con idarubicina e i pazienti devono essere monitorati durante la terapia, per ridurre al minimo il rischio di incorrere in grave insufficienza cardiaca. Il rischio può essere ridotto attraverso un monitoraggio regolare della FEVS in corso di trattamento, con l'interruzione immediata di idarubicina al primo segno di compromissione della funzionalità. Il metodo quantitativo adeguato per la valutazione ripetuta della funzionalità cardiaca (valutazione della FEVS) comprende il test di angiocardioscintigrafia del tipo MUGA (Multi-Gated Radionuclide Angiography) o l'ecocardiografia (ECHO). Si raccomanda la valutazione cardiaca al basale con un ECG e una scansione MUGA o un'ECHO, soprattutto nei pazienti con fattori di rischio per cardiotoxicità aumentata. Devono essere effettuate valutazioni ripetute della FEVS mediante MUGA o ECHO, in particolare con dosi più elevate e cumulative di antracicline. La tecnica utilizzata per la valutazione deve essere coerente in tutto il follow-up.

I fattori di rischio per tossicità cardiaca comprendono le malattie cardiovascolari attive o dormienti, una radioterapia precedente o concomitante nella zona mediastinale/pericardica, una precedente terapia con altre antracicline o antracenedioni e l'uso concomitante di farmaci dotati della capacità di sopprimere la contrattilità cardiaca o di farmaci cardi tossici (es. trastuzumab). Le antracicline, compresa idarubicina, non devono essere somministrate in combinazione con altri agenti cardi tossici, a meno che la funzionalità cardiaca del paziente non sia attentamente monitorata. I pazienti che ricevono antracicline dopo l'interruzione del trattamento con altri agenti cardi tossici, soprattutto quelli con lunga emivita come trastuzumab, possono essere a rischio aumentato di sviluppare cardiotoxicità. L'emivita di

eliminazione di trastuzumab è di circa 28-38 giorni e successivamente il periodo di eliminazione è fino a 27 settimane (190 giorni o 5 emivita di eliminazione). Pertanto quando possibile i medici devono evitare una terapia a base di antracicline fino a 27 settimane dopo la sospensione di trastuzumab. Se le antracicline vengono utilizzate prima di questo termine, si raccomanda un attento monitoraggio della funzionalità cardiaca.

Il monitoraggio della funzionalità cardiaca deve essere particolarmente rigoroso nei pazienti trattati con elevate dosi cumulative e in quelli con fattori di rischio. In ogni caso la cardiotossicità con idarubicina può verificarsi anche a dosi cumulative più basse in assenza o presenza di fattori di rischio.

#### Popolazione pediatrica:

I neonati ed i bambini risultano esposti ad un rischio maggiore di comparsa di cardiotossicità indotta da antracicline, e deve essere effettuata una valutazione periodica della funzionalità cardiaca a lungo termine. È probabile che la tossicità di idarubicina e delle altre antracicline e antracenedioni sia additiva.

#### **Tossicità ematologica**

Idarubicina è un potente inibitore della funzionalità midollare. In tutti i pazienti trattati con una dose terapeutica di questo agente si verificherà una grave mielosoppressione.

Prima e durante ogni ciclo di terapia con idarubicina devono essere valutati i profili ematologici, comprese le conte differenziali dei globuli bianchi (WBC).

La manifestazione principale della tossicità ematologica di idarubicina è una leucopenia e/o granulocitopenia (neutropenia) dose-dipendente reversibile, che rappresenta anche il più comune fattore dose-limitante di tossicità acuta del farmaco. La leucopenia e la neutropenia sono di solito gravi e possono insorgere anche trombocitopenia e anemia. Le conte dei neutrofili e delle piastrine raggiungono il loro nadir da 10 a 14 giorni dopo la somministrazione del farmaco; tuttavia in genere le conte ematiche ritornano a livelli normali durante la terza settimana. Durante la fase di mielosoppressione grave, sono state riportate morti dovute a infezioni e/o emorragie.

Le conseguenze cliniche di una grave mielosoppressione includono febbre, infezioni, sepsi/setticemia, shock settico, emorragia, ipossia tissutale o morte. Se si verifica neutropenia febbrile, si raccomanda un trattamento con un antibiotico per via endovenosa.

#### **Leucemia secondaria**

Nei pazienti trattati con antracicline, compresa idarubicina, è stata riportata leucemia secondaria, con o senza fase pre-leucemica. La leucemia secondaria è più comune quando questi farmaci vengono somministrati in associazione con agenti antineoplastici che danneggiano il DNA, quando i pazienti sono stati intensamente pre-trattati con farmaci citotossici o quando le dosi delle antracicline sono state aumentate. Queste leucemie possono avere un periodo di latenza da 1 a 3 anni.

#### **Eventi gastrointestinali**

Idarubicina è emetogeno. Generalmente poco dopo la somministrazione insorge mucosite (principalmente stomatite, meno spesso esofagite) la quale,

se in forma grave, può degenerare nell'arco di alcuni giorni a ulcerazioni della mucosa. La maggior parte dei pazienti si riprende da questo evento avverso dalla terza settimana di terapia.

Occasionalmente, episodi di gravi eventi gastrointestinali (come perforazione o emorragia) sono stati osservati in pazienti trattati con idarubicina orale che hanno avuto leucemia acuta o una storia di altre patologie o che avevano ricevuto farmaci noti per causare complicazioni gastrointestinali. Nei pazienti con malattia attiva gastrointestinale con aumento del rischio di sanguinamento e/o perforazione, il medico deve valutare il beneficio della terapia orale con idarubicina rispetto al rischio.

### **Funzionalità epatica e renale**

Poiché la compromissione della funzionalità epatica e/o renale può influenzare l'eliminazione di idarubicina, la funzionalità epatica e renale deve essere valutata mediante i tradizionali esami clinici di laboratorio (con bilirubina sierica e creatinina sierica come indicatori) prima e durante il trattamento. In alcuni studi clinici di fase III il trattamento è stato giudicato controindicato se i livelli sierici di bilirubina e/o creatinina superavano i 2,0 mg/dl.

Con altre antracicline in genere si applica una riduzione della dose del 50% se i livelli di bilirubina sono nel range di 1,2-2,0 mg/dl.

### **Effetti sul sito di iniezione**

Un'iniezione in un vaso di piccole dimensioni o precedenti iniezioni nella stessa vena possono provocare flebosclerosi. Seguendo le procedure di somministrazione raccomandate si può ridurre al minimo il rischio di flebite/tromboflebite nel sito di iniezione.

### **Stravasato**

Lo stravasato di idarubicina durante l'iniezione endovenosa può provocare dolore locale, gravi lesioni tissutali (vescicazione, grave cellulite), fino a necrosi. In caso di segni o sintomi di stravasato durante la somministrazione endovenosa di idarubicina, l'infusione deve essere immediatamente interrotta. In caso di stravasato, si può usare dexrazoxano per prevenire o ridurre i danni ai tessuti.

### **Sindrome da lisi tumorale**

Idarubicina può indurre iperuricemia come conseguenza dell'esteso catabolismo delle purine che accompagna una rapida lisi farmaco-indotta delle cellule neoplastiche ("sindrome da lisi tumorale"). Dopo il trattamento iniziale devono essere valutati i livelli ematici di acido urico, potassio, fosfato di calcio e creatinina. L'idratazione, l'alcalinizzazione delle urine e la profilassi con allopurinolo per prevenire l'iperuricemia possono ridurre al minimo le possibili complicanze della sindrome da lisi tumorale.

### **Effetti immunosoppressori/aumento della sensibilità alle infezioni**

La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati (come febbre gialla) nei pazienti immunocompromessi da agenti chemioterapici, tra cui idarubicina, può provocare infezioni gravi o fatali. La vaccinazione con vaccini vivi deve essere evitata nei pazienti che ricevono idarubicina. I vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati, tuttavia la risposta a tali vaccini potrebbe essere diminuita.

### **Sistema riproduttivo**

Agli uomini trattati con idarubicina cloridrato si consiglia di adottare misure contraccettive durante il trattamento e, se del caso e disponibili, di informarsi sulla conservazione dello sperma a causa della possibilità di infertilità irreversibile causato dalla terapia (vedere paragrafo 4.6).

### **Altro**

Come con altri agenti citotossici, in concomitanza con l'uso di idarubicina sono stati riportati tromboflebite e fenomeni tromboembolici, tra cui embolia polmonare.

Il prodotto può causare una colorazione rossa delle urine per 1-2 giorni dopo la somministrazione, della qual cosa i pazienti devono essere informati.

A causa della natura tossica di questa sostanza raccomandazioni di protezione per gli operatori sanitari sono riportate nel paragrafo 6.6.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Idarubicina è un potente mielosoppressore e si può prevedere che i regimi chemioterapici di combinazione con altri agenti dotati di azione simile inducano effetti mielosoppressivi additivi (vedere il paragrafo 4.4).

L'uso di idarubicina in chemioterapia di combinazione con altri farmaci potenzialmente cardi tossici, così come l'uso concomitante di altri composti cardioattivi (per esempio i calcio antagonisti), richiede il monitoraggio della funzionalità cardiaca in corso di trattamento. Le alterazioni della funzionalità epatica o renale indotte da terapie concomitanti possono influenzare il metabolismo, la farmacocinetica e l'efficacia terapeutica e/o la tossicità di idarubicina (vedere il paragrafo 4.4).

Quando la radioterapia viene somministrata contemporaneamente o entro le 2-3 settimane precedenti il trattamento con idarubicina può verificarsi un effetto mielosoppressivo additivo.

Il concomitante uso di vaccini vivi attenuati (esempio quello contro la febbre gialla) non è raccomandato a causa del rischio di malattia sistemica potenzialmente fatale. Il rischio aumenta nei soggetti già immunosoppressi dalla patologia di base.

Se disponibile deve essere usato un vaccino inattivato.

Alla combinazione di anticoagulanti orali e la chemioterapia antitumorale, si raccomanda un aumento della frequenza di monitoraggio del INR (International Normalized Ratio), in quanto non si può escludere il rischio di interazione.

Ciclosporina A: la co-somministrazione di ciclosporina A come unico agente chemiosensibile ha aumentato significativamente l'AUC di idarubicina (1,78 volte) e di idarubicinol (2,46 volte) in pazienti con leucemia acuta. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. In alcuni pazienti può essere necessario un aggiustamento del dosaggio.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Compromissione della fertilità**

Idarubicina può indurre danni cromosomici negli spermatozoi umani. Per questo motivo gli uomini in trattamento con idarubicina devono utilizzare un contraccettivo efficace fino a 3 mesi dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti di sesso maschile devono essere avvisati di chiedere informazioni sulle modalità di conservazione dello sperma. Non esistono dati sull'uomo sull'effetto dell'idarubicina sulla fertilità femminile. Negli animali sono stati osservati effetti avversi dell'idarubicina (vedere paragrafo 5.3).

### **Gravidanza**

Il potenziale embriotossico dell'idarubicina è stato dimostrato in studi condotti sia in vitro che in vivo. Tuttavia non ci sono studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono essere avvertite di evitare una gravidanza durante il trattamento e di usare adeguate misure contraccettive durante la terapia, come suggerito da un medico.

Idarubicina deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto. La paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto. I pazienti che desiderano avere figli dopo il completamento della terapia devono essere avvisati di effettuare prima un esame genetico, se del caso e disponibile.

### **Allattamento**

Non è noto se idarubicina o il suo metabolita siano escreti o meno nel latte umano. Le madri non devono allattare al seno durante il trattamento con idarubicina cloridrato (vedere paragrafo 4.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

L'effetto di idarubicina sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari non è stato valutato in maniera sistematica. Tuttavia, vi è la possibilità che le capacità dei pazienti deboli possano essere compromesse.

## **4.8 Effetti indesiderati**

I due effetti avversi più importanti sono mielosoppressione grave e tossicità cardiaca. Per ulteriori informazioni, consultare il paragrafo 4.4.

Gli effetti indesiderati sono simili negli adulti e nei bambini, tranne per una maggiore suscettibilità alle antracicline indotta da tossicità cardiaca dei bambini (vedere paragrafo 4.4).

Gli effetti indesiderati sono stati riassunti nella tabella seguente con frequenze MedDRA.

Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Molto	( $\geq 1/10$ )
-------	-----------------



comune	
Comune	(da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Non comune	(da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )
Raro	(da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$ )
Molto raro	( $< 1/10.000$ )
Non nota	La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

<b>Sistema organico</b>	
<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b><u>Infezioni e infestazioni</u></b>	
<b>Molto comune</b>	<i>Infezioni</i>
<b>Non comune</b>	<i>Sepsi, setticemia</i>
<b><u>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</u></b>	
<b>Non comune</b>	<i>Leucemie secondarie (leucemia mieloide acuta e sindrome mielodisplastica)</i>
<b><u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u></b>	
<b>Molto comune</b>	<i>Anemia Leucopenia grave Neutropenia Trombocitopenia Pancitopenia</i>
<b><u>Disturbi del sistema immunitario</u></b>	
<b>Molto raro</b>	<i>Anafilassi</i>
<b><u>Patologie endocrine</u></b>	
<b>Molto comune</b>	<i>Anoressia</i>
<b>Non comune</b>	<i>Disidratazione</i>
<b><u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u></b>	
<b>Non comune</b>	<i>Sindrome da lisi tumorale Iperuricemia</i>
<b><u>Patologie del sistema nervoso</u></b>	
<b>Raro</b>	<i>Emorragia cerebrale</i>

<b>Patologie cardiache</b>	
<b>Comune</b>	<i>Insufficienza cardiaca congestizia Cardiomiopatie ** Bradycardia Tachicardia sinusale Tachiaritmia Riduzione asintomatica della frazione di eiezione ventricolare sinistra</i>
<b>Non comune</b>	<i>Anomalie dell'ECG* Infarto miocardico</i>
<b>Molto raro</b>	<i>Miocardite Blocco atrio-ventricolare e di branca Pericardite</i>
<b>Patologie vascolari</b>	
<b>Comune</b>	<i>Flebite locale Tromboflebite Emorragia</i>
<b>Non comune</b>	<i>Shock</i>
<b>Molto raro</b>	<i>Tromboembolismo (inclusa embolia polmonare) Rossore</i>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
<b>Molto comune</b>	<i>Nausea Vomito Mucosite/Stomatite Diarrea Dolore addominale o sensazione di bruciore</i>
<b>Comune</b>	<i>Sanguinamento del tratto gastrointestinale, mal di pancia</i>
<b>Non comune</b>	<i>Esofagite Colite†</i>
<b>Molto raro</b>	<i>Erosioni gastriche/ulcerazioni</i>
<b>Patologie epatobiliari</b>	
<b>Comune</b>	<i>Aumento degli enzimi epatici e della bilirubina</i>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
<b>Molto comune</b>	<i>Alopecia (di solito reversibile)</i>
<b>Comune</b>	<i>Eruzione cutanea Prurito Ipersensibilità della pelle irradiata‡</i>
<b>Non comune</b>	<i>Iperpigmentazione della cute e delle unghie</i>

	<i>Orticaria Cellulite§ Necrosi tissutale</i>
<b>Molto raro</b>	<i>Eritema acrale</i>
<b>Non nota</b>	<i>Reazione locale</i>
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
<b>Molto comune</b>	<i>Colorazione rossa delle urine per 1-2 giorni dopo il trattamento</i>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</b>	
<b>Molto comune</b>	<i>Febbre Cefalea Brividi</i>

\* Non specifiche del cambiamento del tratto ST

\*\* Vedere paragrafo 4.4 per segni e sintomi associati

† Compresi enterocolite grave/enterocolite neutropenica con perforazione

‡ Reazione da Radiation recall

§ Questo evento può essere grave

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

#### Sistema ematopoietico

L'effetto avverso più grave del trattamento con idarubicina è una pronunciata mielosoppressione. Tuttavia questa è necessaria all'eradicazione delle cellule leucemiche (vedere il paragrafo 4.4).

#### Cardiotossicità

La più grave forma di cardiomiopatia indotta da antracicline è la ICC, che rappresenta la tossicità cumulativa dose-limitante del farmaco (vedere il paragrafo 4.4).

#### Gastrointestinale

Stomatite e nei casi più gravi ulcerazione della mucosa, disidratazione causata da vomito grave e diarrea, rischio di perforazione del colon, ecc.

#### Sito di somministrazione

Flebite/tromboflebite e misure di prevenzione discusso nel paragrafo 4.2; infiltrati paravenosi indesiderati possono causare dolore, celluliti gravi e necrosi dei tessuti.

Altre reazioni avverse: iperuricemia

Prevenzione dei sintomi di idratazione, alcalinizzazione delle urine, e profilassi con allopurinolo possono minimizzare le potenziali complicanze della sindrome da lisi tumorale.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Ci si aspetta che dosi molto elevate di idarubicina causino tossicità acuta del miocardio entro 24 ore e mielosoppressione grave entro una o due settimane. Con le antracicline è stata osservata insufficienza cardiaca tardiva fino a diversi mesi dopo il sovradosaggio.

I pazienti devono essere attentamente monitorati e, se insorgono segni di insufficienza cardiaca, devono essere trattati secondo linee convenzionali.

Sulla base di parametri farmacocinetici non sono previsti l'emodialisi né la dialisi peritoneale per migliorare la eliminazione del farmaco.

Devono essere disponibili mezzi adeguati per monitorare e trattare la tossicità della sostanza nei pazienti.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antibiotici citotossici; antracicline e sostanze correlate.

Codice ATC: L01DB06

#### **Meccanismo d'azione**

Idarubicina è un'antraciclina DNA intercalante che interagisce con l'enzima topoisomerasi II e ha un effetto inibitorio sulla sintesi dell'acido nucleico.

Idarubicina mostra un'attività antitumorale contro le leucemie e i linfomi murini per via sia ev sia orale. In studi *in vitro* sulle cellule umane e murine resistenti alle antracicline idarubicina mostra un basso grado di resistenza crociata.

#### **Effetti farmacodinamici**

La modifica in posizione 4 della struttura dell'antracicline fornisce al composto un'elevata lipofilia, con conseguente aumento del tasso di assorbimento cellulare rispetto a doxorubicina e daunorubicina.

Idarubicina ha dimostrato di possedere una potenza maggiore rispetto a daunorubicina e di essere un agente efficace contro la leucemia e i linfomi murini per via sia ev sia orale. Studi (*in vitro*) su cellule umani e murine resistenti alle antracicline hanno dimostrato un minor grado di resistenza crociata per idarubicina rispetto a doxorubicina e daunorubicina.

Studi di cardiotoxicità negli animali hanno indicato che idarubicina ha un indice terapeutico migliore di daunorubicina e doxorubicina. Il principale

metabolita, idarubicinolo, ha dimostrato (*in vitro* e *in vivo*) un'attività antitumorale nei modelli sperimentali. Nel ratto idarubicinolo somministrato alle stesse dosi del farmaco progenitore è chiaramente meno cardiotossico di idarubicina.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Distribuzione

Gli studi sulla distribuzione cellulare di idarubicina (cellule nucleate del sangue e del midollo osseo) nei pazienti leucemici hanno dimostrato che le concentrazioni cellulari di picco di idarubicina vengono raggiunte pochi minuti dopo l'iniezione. Grazie all'elevata lipofilia, il legame alle proteine plasmatiche (97% per idarubicina, 94% per idarubicinolo) e la distribuzione nei tessuti, compresi i tumori, sono estesi. Le concentrazioni di idarubicina e di idarubicinolo nelle cellule nucleate del sangue e del midollo osseo sono oltre cento volte superiori alle concentrazioni plasmatiche.

Il volume di distribuzione ammonta a circa 1500 l/mq o, se si considera in media una superficie corporea di 1,7 mq e un peso di 70 kg, a circa 13 l/kg.

### Metabolizzazione

Idarubicina è ampiamente metabolizzata nel suo metabolita attivo idarubicinolo dal CYP2C9 e dal CYP2D6, che sono presenti nel fegato ma anche in altri tessuti.

### Eliminazione

Dopo somministrazione per via endovenosa a pazienti con funzionalità renale ed epatica normale, idarubicina viene eliminata dalla circolazione sistemica, con un  $T_{1/2}$  plasmatico terminale variabile tra 11 e 25 ore.

Il  $T_{1/2}$  plasmatico terminale del metabolita attivo varia tra 41 e 69 ore.

I tassi di eliminazione di idarubicina nelle cellule sono stati, con una emivita terminale di circa 15 ore, paragonabili a quelli plasmatici. L'emivita terminale di idarubicinolo nelle cellule è stata di circa 72 ore.

Il farmaco viene eliminato per escrezione biliare e renale (meno del 10% del farmaco e dei metaboliti escreto dai reni), principalmente sotto forma di idarubicinolo.

### Popolazione pediatrica:

Misure di farmacocinetica in 7 pazienti pediatrici trattati con idarubicina cloridrato per via endovenosa in un intervallo di dosi variabili da 15 a 40 mg/m<sup>2</sup>/3 giorni di trattamento hanno mostrato un'emivita media di idarubicina di 8,5 ore (range: 3,6-26,4 ore). Il metabolita attivo, idarubicinolo, accumulato durante i 3 giorni di trattamento, presenta un'emivita media di 43,7 ore (range: 27,8-131 ore). In uno studio separato, le misure di farmacocinetica in 15 pazienti pediatrici trattati con idarubicina cloridrato orale in dosi che variano da 30 a 50 mg/m<sup>2</sup>/durante i 3 giorni di trattamento con Idarubicina Sandoz, la concentrazione plasmatica massima di idarubicina cloridrato è stata di 10,6 ng/ml (intervallo di 2,7-16,7 ng/ml alla dose di 40 mg/m<sup>2</sup>). L'emivita media terminale dell'idarubicina cloridrato è stata di 9,2 ore (intervallo: 6,4-25,5 ore). È stato osservato un significativo accumulo di idarubicinolo durante il periodo di trattamento di 3 giorni. Il valore di emivita terminale osservato

dell'idarubicina cloridrato dopo somministrazione endovenosa era paragonabile a quella dopo somministrazione orale in pazienti pediatrici.

Negli adulti, a seguito di somministrazione orale di 10 a 60 mg/m<sup>2</sup> di idarubicina, l'idarubicina è stata assorbita rapidamente, con concentrazioni plasmatiche massime di 4-12,65 ng/ml raggiunte in 1-4 ore dopo la somministrazione. L'emivita terminale è stata di 12,7 ± 6,0 ore (media ± SD). Dopo somministrazione endovenosa di idarubicina negli adulti, l'emivita terminale è stata 13,9 ± 5,9 ore, simile a quella osservata dopo la somministrazione orale.

Poiché la C<sub>max</sub> di idarubicina cloridrato è simile nei bambini e negli adulti in seguito a somministrazioni orali, le cinetiche di assorbimento non sembrano differire tra adulti e bambini.

In seguito sia a somministrazione orale che a somministrazione endovenosa, i valori di emivita di eliminazione di idarubicina cloridrato in bambini e adulti sono differenti.

I valori totali di clearance corporea di 30-107,9 l/h/m<sup>2</sup> per idarubicina cloridrato riportati per gli adulti sono superiori ai valori di 18-33 l/h/m<sup>2</sup> riportati per popolazioni pediatriche. Anche se idarubicina cloridrato ha un ampio volume di distribuzione in adulti e bambini, suggerendo che la maggior parte del farmaco è legato ai tessuti, l'emivita di eliminazione più breve e la clearance corporea totale più bassa non sono completamente spiegati da un volume apparente di distribuzione minore nei bambini rispetto agli adulti.

### **Popolazioni speciali**

La compromissione renale o epatica può provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di idarubicina.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In seguito alla somministrazione di una singola dose per via ev nel topo, nel ratto e nel cane, l'organo bersaglio principale è stato il sistema ematologico e, nel caso dei cani, anche il sistema gastrointestinale.

Nel corso di un periodo di 13 settimane in cui sono state somministrate nei ratti e nei cani per via endovenosa dosi singole di 0,4 mg/kg e 0,3 mg/kg per 3 giorni consecutivi, gli organi bersaglio sono stati: sistema emolinfopoietico (diminuzione di leucociti, eritrociti e dei relativi parametri e delle piastrine; atrofia e involuzione della milza e del timo), tratto gastrointestinale (infiammazione dell'intestino e/o erosioni), fegato (necrosi, steatosi), rene (degenerazione tubulare o atrofia), testicoli (inibizione della spermatogenesi).

Idarubicina è mutagena. La sostanza induce mutazioni genetiche e cromosomiche in una serie di sistemi di test.

Idarubicina si è dimostrata teratogena ed embriotossica nei ratti, ma non nei conigli.

Idarubicina è risultata cancerogena nei ratti, anche in seguito a una dose singola per via endovenosa.

In uno studio di tollerabilità locale condotto sui cani, in seguito a stravasato è insorta necrosi dei tessuti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Glicerolo

Acido cloridrico diluito (per l'aggiustamento del pH)

Sodio idrossido al (per l'aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli indicati al paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

*Flaconcini non aperti*

2 anni.

*Stabilità in uso dopo diluizione*

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 14 giorni a 2-8°C e a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

In caso contrario i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e di norma non superano le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 e 8°C, a meno che la diluizione non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e convalidate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2-8°C).

Conservare il flaconcino all'interno della confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro trasparente classe I con tappo in gomma in fluoropolimero rivestito con alobutile con o senza un involucro protettivo di plastica (Onco-Safe). I flaconcini sono sigillati con tappi in alluminio.

Confezioni:

1 x 5 mg/5 ml

5 x 5 mg/5 ml

10 x 5 mg/5 ml

1 x 10 mg/10 ml

5 x 10 mg/10 ml  
10 x 10 mg/10 ml  
1 x 20 mg/20 ml  
5 x 20 mg/20 ml  
10 x 20 mg/20 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le seguenti raccomandazioni di sicurezza vengono fornite a causa della natura tossica del prodotto

- Questo prodotto deve essere maneggiato solo da personale qualificato nell'uso sicuro di tali preparati.
- Il personale femminile in stato di gravidanza non deve lavorare a contatto con questo farmaco.
- Il personale che entra in contatto con Idarubicina Sandoz deve indossare indumenti protettivi (come camici, guanti monouso, occhiali protettivi e una maschera di protezione).
- Tutte le manipolazioni devono avvenire in una cabina di sicurezza o in un isolatore.
- La superficie di lavoro deve essere coperta da un materiale assorbente con un foglio isolante per uso singolo.
- Tutti gli articoli utilizzati per la somministrazione o la pulizia, compresi i guanti, devono essere posti all'interno di sacchi di smaltimento per rifiuti ad alto rischio per l'incenerimento ad alta temperatura.
- Spargimenti o perdite devono essere trattati con una soluzione diluita di ipoclorito di sodio (1% di cloro), preferibilmente per immersione, e poi con l'acqua. Lo scolorimento mostra la perdita di potenza citostatica.
- Tutti i materiali di pulizia devono essere smaltiti come indicato in precedenza.
- Il contatto accidentale con la pelle e gli occhi deve essere trattato immediatamente mediante abbondante lavaggio con acqua, o una soluzione di bicarbonato di sodio, seguito da una visita medica.
- Eliminare qualsiasi soluzione non utilizzata.
- Idarubicina Sandoz è inteso esclusivamente per uso singolo!
- Devono essere usate solo le soluzioni limpide.
- Prima della somministrazione la soluzione deve essere portata a temperatura ambiente.
- Idarubicina non deve essere preparata oltre 24 ore prima della somministrazione.
- Attenzione al rischio di contaminazione batterica dovuta alla manipolazione.

### Somministrazione endovenosa

Idarubicina Sandoz deve essere somministrato solo per via endovenosa.

L'infusione può essere preparata diluendo Idarubicina Sandoz con una soluzione di sodio cloruro allo 0,9% o di glucosio al 5%.



In alternativa, il volume richiesto di prodotto non diluito può essere somministrato lentamente, nell'arco di 5-10 minuti, attraverso il tubolare di una fleboclisi in corso con una soluzione di sodio cloruro allo 0,9% o di glucosio al 5%.

Un'iniezione diretta non è consigliata, a causa del rischio di stravaso, che può verificarsi anche in presenza di un adeguato ritorno del sangue in fase di aspirazione (vedere il paragrafo 4.4).

### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato, nonché tutti i materiali che sono stati utilizzati per la ricostituzione, la diluizione e la somministrazione, devono essere distrutti secondo le procedure ospedaliere standard applicabili agli agenti citotossici, nel rispetto delle leggi vigenti relative allo smaltimento dei rifiuti pericolosi.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz S.p.A.  
Largo U. Boccioni 1  
21040 Origgio (VA)  
Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

040308013 - " 1MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"  
1 FLAONCINO DA 10 ML  
040308025 - " 1MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"  
5 FLAONCINI DA 10 ML  
040308037 - " 1MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"  
10 FLAONCINI DA 10 ML  
040308049 - " 1MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"  
1 FLAONCINO DA 5 ML  
040308052 - " 1MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"  
5 FLAONCINI DA 5 ML  
040308064 - " 1MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"  
10 FLAONCINI DA 5 ML  
040308076 - " 1MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"  
1 FLAONCINO DA 20 ML  
040308088 - " 1MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"  
5 FLAONCINI DA 20 ML  
040308090 - " 1MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"  
10 FLAONCINI DA 20 ML

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22 giugno 2011

Data del rinnovo più recente: 27 agosto 2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco