RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Idarubicina Mylan Generics 1 mg/ml, soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Un ml di soluzione per infusione contiene 1 mg di idarubicina cloridrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.
Soluzione limpida, sterile senza conservanti.
Il pH della soluzione per infusione varia da 3,0 a 4,5.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Idarubicina Mylan Generics è indicata per il trattamento di:

- Leucemia mieloblastica acuta nell'adulto, per l'induzione della remissione in pazienti non trattati o per l'induzione della remissione in pazienti recidivanti o refrattari.
- Leucemia linfoblastica acuta recidivante, come trattamento di seconda linea nell'adulto e nel bambino.

Idarubicina Mylan Generics può essere usata in associazione a regimi di chemioterapia comprendenti altri agenti citotossici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- **Leucemia mieloblastica acuta (LMA):**
  Negli adulti la dose consigliata è 12 mg/m^2 e.v. al giorno per 3 giorni consecutivi oppure 8 mg/m^2/die e.v. per 5 giorni consecutivi.
- **Leucemia linfoblastica acuta (LLA)**
  Negli adulti la dose consigliata è 12 mg/m^2 e.v. al giorno per 3 giorni consecutivi;
  nei bambini la dose consigliata è 10 mg/m^2 e.v. al giorno per 3 giorni consecutivi.
- **Dosi cumulative:**
  Una dose cumulativa di 93 mg/m^2 è raramente cardiotossica nell'adulto. I bambini piccoli possono essere più suscettibili alla cardiotossicità correlata alla dose cumulativa.

Questi schemi posologici devono essere considerati tenendo conto dello stato ematologico del paziente e del dosaggio di altri medicinali citotossici ,se usati in associazione.

Modo di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Uso rigorosamente per via endovenosa: la soluzione ricostituita deve essere iniettata attraverso il tubolare di una fleboclisi di una soluzione allo 0,9% di sodio cloruro in corso , nell'arco di 5 - 10 minuti.
Se compaiono segni o sintomi di stravaso, l'infusione del medicinale deve essere sospesa immediatamente.

Avvertenze:
È estremamente importante assicurarsi che la somministrazione avvenga per via endovenosa. Lo stravaso di idarubicina può causare necrosi dei tessuti circostanti. Se compaiono segni o sintomi di stravaso, l'infusione del medicinale deve essere sospesa immediatamente.

L'idarubicina è citotossica. Per informazioni relative alla ricostituzione e per le precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione, vedere al paragrafo 6.6.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità all'idarubicina cloridrato o a uno qualsiasi degli altri eccipienti del medicinale, o ad altre antracicline o antracenedioni.
- Compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.4)
- Compromissione renale grave(vedere paragrafo 4.4)
- Mielosoppressione persistente
- Infezioni non controllate
- Grave insufficienza cardiaca
- Cardiomiopatia
- Infarto miocardico recente
- Aritmie gravi
- Pregresso trattamento con le dosi cumulative massime di idarubicina e/o di altre antracicline e antracenedioni (vedere paragrafo 4.4)
- Allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6)
- Associazione con il vaccino della febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Questo medicinale deve essere usato solo sotto la supervisione di uno specialista oncologo e con la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio clinico e di laboratorio.
Si deve usare grande cautela durante la preparazione e la somministrazione dell'iniezione di idarubicina. La soluzione non deve venire a contatto con le membrane mucose, con gli occhi o con la cute del paziente.

Funzionalità cardiaca
Durante la terapia o diverse settimane dopo la sua sospensione, possono verificarsi tossicità del miocardio, come evidenziato da insufficienza cardiaca congestizia potenzialmente fatale, da aritmie acute con rischio per la vita o da cardiomiopatie. Deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. Il rischio di questa tossicità miocardica può essere più elevato dopo irradiazione concomitante o pregressa dell'area mediastinico-pericardica o dopo trattamento con altri agenti potenzialmente cardiotossici o in pazienti con una situazione clinica particolare dovuta alle loro malattie (anemia, depressione midollare, infezioni, pericardite leucemica e/o miocardite). Altri fattori di rischio comprendevano malattie cardiovascolari attive o quiescenti, terapia pregressa con antracicline ed antracenedioni e l'uso concomitante di farmaci capaci di deprimere la contrattilità cardiaca.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La funzionalità cardiaca deve essere attentamente monitorata durante il trattamento al fine di ridurre al minimo il rischio di tossicità cardiaca del tipo descritto per le altre antracicline e che può manifestarsi mediante eventi precoci (cioè acuti) o tardivi (cioè ritardati).

Eventi precoci (acuti): un solido bilancio beneficio-rischio deve essere stabilito per continuare il trattamento con idarubicina nei pazienti con funzionalità cardiaca diminuita. Una precoce cardiotossicità dell'idarubicina consiste principalmente in tachicardia sinusale e/o alterazioni del tracciato ECG, quali alterazioni non specifiche del tratto ST-T. Sono stati inoltre segnalati tachiaritmia, incluse contrazioni ventricolari premature e tachicardia ventricolare, bradicardia, blocco atrioventricolare e blocco di branca. Tali effetti solitamente non anticipano il successivo manifestarsi di cardiotossicità ritardata, hanno raramente rilevanza clinica e generalmente non costituiscono un motivo di interruzione del trattamento con idarubicina.

Mentre non si dispone di un metodo affidabile per predire l'insufficienza cardiaca congestizia acuta, la cardiomiopatia indotta da antracicline è di solito associata con una persistente riduzione del voltaggio dell'onda QRS, aumento oltre i limiti normali dell'intervallo del tempo sistolico (PEP/LVET) e diminuzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) rispetto ai valori basali di pre-trattamento.

Eventi ritardati: La cardiotossicità ritardata solitamente si manifesta tardi nel corso del trattamento o entro i 2-3 mesi successivi alla fine del trattamento, ma sono stati anche segnalati eventi che si manifestano più tardi, dopo diversi mesi o anni dalla fine della terapia. La cardiomiopatia ritardata si manifesta mediante una ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) e/o segni e sintomi di scompenso cardiaco congestizio quali dispnea, edema polmonare, edema dipendente, cardiomegalia, epatomegalia, oliguria, ascite, versamento pleurico e ritmo di galoppo. Sono stai inoltre segnalati effetti subacuti come pericardite/miocardite. Lo scompenso cardiaco potenzialmente fatale rappresenta la forma più grave di cardiomiopatia indotta da antracicline e rappresenta la tossicità che limita le dosi cumulative del medicinale.

Un elettrocardiogramma ed una determinazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra mediante ecocardiogramma o MUGA (multi-gated radionuclide angiography) devono essere effettuati prima di iniziare la terapia e durante il trattamento con idarubicina. Benché i limiti per dosi cumulative non siano stati ancora definiti, una specifica valutazione cardiologica in pazienti oncologici non ha mostrato modificazioni significative della funzionalità cardiaca in pazienti trattati con idarubicina ad una dose cumulativa media di 93 mg/m^2. Tuttavia, la cardiomiopatia correlata all'idarubicina è stata segnalata nel 5% dei pazienti che hanno assunto dosi cumulative da 150 mg/m^2 a 290 mg/m^2 per via endovenosa.

Una diagnosi clinica precoce del danno miocardico indotto dal farmaco sembra essere importante perché il trattamento farmacologico risulti utile. Come con le altre antracicline si deve usare cautela nel somministrare idarubicina nei bambini, a causa dell'aumento del rischio di cardiotossicità di questi medicinali in questa classe di età.

Tossicità ematologica:
Poiché l'idarubicina è un potente soppressore dell'attività del midollo osseo, una mielosoppressione, principalmente dei leucociti, si verifica in tutti i pazienti in terapia con idarubicina ed è richiesto un attento monitoraggio ematologico comprendente granulociti, eritrociti e piastrine.

Prima e durante ogni ciclo di terapia con idarubicina deve essere valutato il profilo ematologico, incluso la conta differenziale dei globuli bianchi. Nei pazienti trattati con antracicline è stata segnalata leucemia secondaria, con o senza fase pre-leucemica. La leucemia secondaria è più comune quando questi medicinali vengono somministrati in combinazione con agenti antineoplastici che danneggiano il DNA, o quando i pazienti sono stati pesantemente pretrattati con

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

farmaci citotossici, o quando le dosi di antracicline sono state aumentate. Queste leucemie possono avere un periodo di latenza che varia da 1 a 3 anni**.**
Leucopenia e/o neutropenia reversibili e dose dipendenti rappresentano le manifestazioni predominanti della tossicità della idarubicina e la più comune tossicità dose-limitante di questo medicinale. La leucopenia e la neutropenia sono solitamente gravi; si possono inoltre riscontrare trombocitopenia ed anemia. Neutrofili e piastrine raggiungono il nadir solitamente tra i 10 ed i 14 giorni successivi alla somministrazione del medicinale; tuttavia, il numero di cellule torna generalmente ai livelli normali durante la terza settimana. Le conseguenze cliniche della mielosoppressione grave sono: febbre, infezioni, sepsi/setticemia, shock settico, emorragia, ipossia tissutale, o decesso.

Per trattare rapidamente ed efficacemente una condizione emorragica grave e/o una infezione grave devono essere disponibili attrezzature con risorse di laboratorio e di supporto adeguate per monitorare la tollerabilità e proteggere e sostenere il paziente.
I pazienti con oltre 55 anni di età devono ricevere un vigoroso trattamento di supporto durante il periodo aplastico.

Funzione epatica e renale:
Poiché un danno della funzione epatica e/o renale può influire sull'eliminazione di idarubicina, la funzione epatica e renale deve essere valutata mediante le analisi cliniche di laboratorio convenzionali (utilizzando la bilirubina sierica e la creatinina sierica come indicatori) prima e durante il trattamento. In alcuni studi clinici di fase III, il trattamento non è stato somministrato quando i livelli sierici di bilirubina e/o di creatinina superavano il valore di 2,0 mg%. Con le altre antracicline viene generalmente utilizzata una riduzione del 50% della dose se i livelli di bilirubina sono compresi tra 1,2 mg% e 2,0 mg%.

Eventi gastrointestinali:
Idarubicina induce emesi. Una mucosite (principalmente una stomatite, meno frequentemente una esofagite) di solito compare immediatamente dopo l'inizio del trattamento e, se grave, può progredire in pochi giorni ad ulcerazioni delle mucosa.

Carcinogenesi:
L'idarubicina ha proprietà mutagene ed è cancerogena nei ratti. Il suo potenziale carcinogeno nell'uomo non è noto. La possibilità di un effetto cancerogeno deve essere tenuto presente nel pianificare una terapia a lungo termine.

Effetti al sito di iniezione:
Lo stravaso di idarubicina durante l'iniezione endovenosa può determinare lesioni tissutali locali gravi, come dolore locale, gravi lesioni tissutali (comparsa di vesciche, cellulite grave e necrosi).
Il rischio di tromboflebite al sito di iniezione può essere ridotto al minimo somministrando la soluzione ricostituita del prodotto mediante il tubolare di una fleboclisi di soluzione allo 0,9% di sodio cloruro in corso, nell'arco di 5 - 10 minuti. Una sensazione di dolore pungente e di bruciore al sito di iniezione indica un lieve grado di stravaso; l'infusione del medicinale deve essere interrotta immediatamente e ricominciata in un'altra vena.

Sindrome da lisi tumorale:
L'idarubicina può determinare iperuricemia come conseguenza dell'esteso catabolismo delle purine associato alla rapida lisi delle cellule tumorali indotta dal medicinale ("sindrome da lisi tumorale").
I livelli ematici di acido urico, potassio, calcio fosfato e creatinina devono essere valutati dopo l'inizio del trattamento. L'idratazione, l'alcalinizzazione delle urine e la profilassi con allopurinolo per prevenire l'uricemia possono minimizzare le potenziali complicanze della sindrome da lisi tumorale.

Altro:

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'uso concomitante di idarubucina con vaccini vivi attenuati (eccetto la febbre gialla), con fenitoina o fosfofenitoina, non è consigliato (vedere paragrafo 4.5).

Come con altri agenti citotossici, in concomitanza con l'utilizzo di idarubicina sono stati segnalati casi di tromboflebiti e di fenomeni tromboembolici, inclusa l'embolia polmonare.

Il medicinale può impartire un colore rosso alle urine per 1 – 2 giorni dopo la somministrazione e i pazienti devono essere informati di questo.

Agli uomini trattati con idarubicina cloridrato si deve consigliare di richiedere una consulenza sulla possibilità di conservazione dello sperma prima del trattamento, in quanto la terapia potrebbe causare infertilità e/o un effetto genotossico sullo sperma.
Gli uomini non devono generare durante il trattamento e fino a 3 mesi dopo la fine del trattamento.
Le donne non devono diventare gravide durante il trattamento con idarubicina.
Le donne potenzialmente fertili e gli uomini devono usare efficaci misure anticoncezionali (vedere paragrafo 4.6).

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- L'idarubicina è un forte mielosoppressore e in combinazione con altri trattamenti chemioterapici, che contengono altri farmaci aventi analogo meccanismo d'azione, è possibile che i suoi effetti mielosoppressori si sommino a quelli degli altri farmaci.
- Alterazioni della funzionalità epatica o renale, indotte da terapie concomitanti, possono influenzare il metabolismo, la farmacocinetica e l'efficacia terapeutica della idarubicina.
- L'uso della idarubicina somministrata in combinazione chemioterapica con altri medicinali potenzialmente cardiotossici o con altri composti cardioattivi (ad es. i calcioantagonisti) richiede il monitoraggio ella funzionalità cardiaca durante tutto il trattamento.
- Il contatto prolungato con qualsiasi soluzione con pH alcalino deve essere evitato poiché può causare una degradazione del medicinale. L'idarubicina non deve essere miscelata con l'eparina, poiché può formarsi un precipitato e non è consigliato miscelarla con altri medicinali.

L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3)
- Vaccino della febbre gialla: rischio di possibili effetti sistemici fatali.

L'uso concomitante non è consigliato (vedere paragrafo 4.4)
- Vaccini vivi attenuati (eccetto quello della febbre gialla): rischio di possibili effetti sistemici fatali. Questo rischio aumenta in soggetti che sono già immunodepressi da altre malattie alla base. Se esiste utilizzare un vaccino inattivato (poliomielite).
- Fenitoina e fosfofenitoina: rischio di riacutizzazione delle convulsioni risultante dal diminuito assorbimento digestivo della fenitoina, causato dal medicinale citotossico o del rischio di aumento della tossicità o di perdita dell'efficacia del medicinale citotossico a causa dell'aumento del metabolismo epatico della fenitoina.

L'uso concomitante può esser preso in considerazione
- Ciclosporine, tacrolimus: eccessiva immunosoppressione, con rischio di linfoproliferazione.

Interazioni comuni a tutti i citotossici
A causa dell'aumento del rischio trombotico in caso di malattie tumorali, l'uso di trattamenti anticoagulanti è frequente. L'elevata variabilità intra-individuale della coagulabilità durante la malattia e l'eventualità di interazioni tra anticoagulanti orali e la chemioterapia oncologica, richiede, se si decide di trattare il paziente con anticoagulanti orali, di aumentare la frequenza del monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio).

4.6. Fertilità gravidanza e allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gravidanza
Non ci sono studi adeguati sull'uso della idarubicina in donne in gravidanza.
Studi negli animali hanno dimostrato che l'idarubicina è embriotossica e teratogena nei ratti ma non nei conigli (vedere paragrafo 5.3)
Sulla base dei risultati negli animali e del meccanismo d'azione dell'idarubicina, questo medicinale non deve essere usato durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, a meno che non sia chiaramente necessario. In ogni singolo caso, i vantaggi del trattamento devono essere valutati rispetto al possibile rischio per il feto.

Le donne in età fertile e gli uomini, devono fare uso di adeguati metodi contraccettivi durante il trattamento e per gli uomini, fino a 3 mesi dopo il trattamento stesso.

Allattamento
Non è noto se l'idarubicina venga escreta nel latte materno. L'allattamento è controindicato a causa dei potenziali effetti dannosi sul neonato.

Fertilità
L'idarubicina può determinare un danno cromosomiale negli spermatozoi umani. Non vi sono dati nell'uomo sull'effetto dell'idarubicina sulla fertilità femminile. Negli animai sono stati osservati effetti indesiderati dell'idarubicina (vedere paragrafo 5.3).

Se, dopo il completamento della terapia, vi è il desiderio di avere un bambino, deve essere richiesta consulenza genetica.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

La mielosoppressione grave e la tossicità cardiaca sono i due maggiori effetti indesiderati.

Mielosoppressione
Il numero dei leucociti e dei trombociti solitamente raggiunge il nadir tra i 10 ed i 14 giorni dopo la somministrazione di idarubicina cloridrato. La conta cellulare generalmente torna ai livelli normali durante la terza settimana. Nella fase di mielosoppressione grave sono stati segnalati casi di decesso dovuto a infezioni e/o emorragie.
Le conseguenze cliniche della mielosoppressione possono essere febbre, infezioni, sepsi, shock settico, emorragie ed ipossia tissutale che possono portare al decesso. In caso di neutropenia febbrile si raccomanda il trattamento con un antibiotico per via endovenosa (vedere paragrafo 4.4).

Cardiotossicità
Lo scompenso cardiaco potenzialmente fatale è la forma più grave di cardiomiopatia indotta da antracicline e rappresenta la tossicità che limita le dosi cumulative del medicinale (vedere paragrafo 4.4).

Gli effetti indesiderati sono classificati in base alla frequenza come segue:
Molto comune (≥1/10)
Comune (≥1/100, <1/10
Non comune (≥1/1000, <1/100)
Raro (≥1/10.000, <1/1000)
Molto raro (<1/10.000),
Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Infezioni ed infestazioni

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Molto comune	Infezioni
Non comune	Sepsi, setticemia
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Non comune	Leucemia secondaria (leucemia mieloide acuta e sindrome mielodisplastica)
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Anemia, leucopenia grave e neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Molto rara	Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Anoressia
Non comune	Sindrome da lisi tumorale, iperuricemia , disidratazione
Frequenza non nota	Iperfosforemia, iperpotassiemia, ipocalcemia, ipofosfaturia
Patologie del sistema nervoso	
Raro	Emorragie cerebrali
Patologie cardiache	
Comune	Bradicardia, tachicardia sinusale, tachiaritmia, riduzione asintomatica della frazione di eiezione ventricolare sinistra, scompenso cardiaco e cardiomiopatia.
Non comune	Alterazioni del tracciato ECG (ad es. alterazioni non specifiche del tratto ST), infarto del miocardio.
Molto raro	Pericardite, miocardite, blocco atrioventricolare e blocco di branca.
Patologie vascolari	
Comune	Flebite locale, tromboflebite , emorragia
Non comune	Shock
Molto raro	Embolia polmonare, vampate
Patologie gastrointestinali	
Molto comuni	Nausea, vomito, mucosite/stomatite, diarrea, dolore addominale o sensazione di bruciore
Comuni	Sanguinamento del tratto gastrointestinale
Non comune	Esofagite, colite (incluso enterocolite grave/enterocolite neutropenica con perforazione).
Molto raro	Erosioni gastriche o ulcerazioni.
Patologie epatobiliari	
Comune	Aumento degli enzimi epatici e della bilirubina
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Alopecia , tossicità locale, stravaso con dolore locale e gravi lesioni dei tessuti (formazione di vesciche, grave cellulite e necrosi) e reazioni nella sede di iniezione (vedere Avvertenze/Precauzioni)
Comune	Eruzione cutanea, prurito, ipersensibilità del tessuto precedentemente irradiato (“reazione da rievocazione di irradiazione”).
Non comune	Iperpigmentazione della cute e delle unghie, orticaria.
Molto raro	Eritema acrale.
Patologie renali e urinarie	
Molto comune	Colorazione rossa delle urine per 1 o 2 giorni dalla

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	somministrazione.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Febbre , cefalea
Comune	Emorragie
Non comune	Disidratazione

4.9. Sovradosaggio

Dosaggi molto elevati di idarubicina possono provocare tossicità miocardica acuta entro le 24 ore e grave mielosoppressione entro 7-14 giorni.
Il trattamento deve mirare al supporto del paziente in unità di assistenza specialistica durante questo periodo e si devono utilizzare misure quali le trasfusioni e cure palliative.
Con le antracicline è stata osservata una insufficienza cardiaca ritardata che si è manifestata fino a diversi mesi dopo il sovradosaggio.
I pazienti devono essere monitorati attentamente e se compaiono segni di insufficienza cardiaca essi devono essere trattati secondo i protocolli convenzionali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibiotici citotossici, antracicline e sostanze correlate.
Codice ATC: L01DB06.

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

L'idarubicina manifesta un'attività antitumorale contro la leucemia murina ed i linfomi, per via sia e.v. sia orale. In studi *in vitro* su cellule umane e murine resistenti alle antracicline, l'idarubicina mostra un basso grado di resistenza crociata.

La modificazione in posizione 4 della struttura dell'antraciclina fornisce al composto una elevata lipofilia con conseguente aumento del tasso di assorbimento all'interno della cellula rispetto alla doxorubicina e alla daunorubicina.

L'idarubicina ha dimostrato di possedere una maggior potenza rispetto alla daunorubicina e di essere un agente efficace contro la leucemia e il linfoma murini sia per via endovenosa che per via orale. Studi *in vitro* su cellule murine ed umane antraciclino-resistenti hanno dimostrato per l'idarubicina un grado minore di resistenza crociata rispetto alla doxorubicina e alla daunorubicina. Studi di cardiotossicità negli animali hanno indicato che l'idarubicina possiede un indice terapeutico migliore della doxorubicina e della daunorubicina. Il metabolita principale, l'idarubicinolo, ha dimostrato, *in vitro* ed *in vivo*, un'attività antitumorale in modelli sperimentali. Nel ratto, l'idarubicinolo, somministrato alle stesse dosi del farmaco da cui deriva, è chiaramente meno cardiotossico dell'idarubicina.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa, in pazienti con funzionalità epatica e renale normale, l'idarubicina viene eliminata dalla circolazione sistemica con un'emivita plasmatica terminale variabile da 11 a 25 ore ed è ampiamente metabolizzato dal CYP2C9 e dal CYP2D6 in un metabolita attivo, l'idarubicinolo, che è più lentamente eliminato con emivita plasmatica da 41 a 69 ore. Il farmaco viene eliminato tramite escrezione biliare e renale, per lo più sotto forma di idarubicinolo.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Studi sulla concentrazione del farmaco nelle cellule (cellule nucleate del sangue e cellule midollari) di pazienti leucemici hanno mostrato che il picco della concentrazione cellulare per l'idarubicina è raggiunto in pochi minuti. Le concentrazioni di idarubicina e di idarubicinolo nelle cellule nucleate del sangue e nelle cellule del midollo osseo, sono più di cento volte superiori alle concentrazioni plasmatiche.
Le velocità di eliminazione dal plasma e dalle cellule erano quasi identiche, con un tempo di dimezzamento terminale di circa 15 ore. L'emivita terminale dell'idarubicinolo è stata di circa 72 ore.

Studi *in vitro* hanno mostrato che il legame dell'idarubicina con le proteine plasmatiche è di almeno il 95%. Questo fatto deve essere tenuto presente quando si considera il suo uso in associazione con altri medicinali.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Dopo somministrazione singola e.v. nel topo, nel ratto e nel cane i principali organi bersaglio sono stati il sistema emolinfopoietico e, nel caso del cane, il tratto gastrointestinale.
Durante un periodo di 13 settimane ratti e cani sono stati trattati con dosi singole e.v. di 0,4 mg/kg e 0,3 mg/kg per 3 giorni consecutivi, i principali organi bersaglio sono stati il sistema emolinfopoietico (diminuzione di leucociti, eritrociti e parametri correlati e piastrine; atrofia ed involuzione della milza e del timo), il tratto gastrointestinale (infiammazione dell'intestino e/o erosioni), il fegato (necrosi, steatosi), il rene (degenerazione tubulare o atrofia), ed i testicoli (inibizione della spermatogenesi).

Test eseguiti sia *in vitro* che *in vivo* hanno mostrato che l'idarubicina ha proprietà mutagene.
L'idarubicina è teratogena e embriotossica nel ratto e tossica sugli organi riproduttivi.
Come le altre antracicline, l'idarubicina è cancerogena nel ratto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Glicerolo, sodio idrossido (aggiustamento del pH), acido cloridrico (aggiustamento del pH) ed acqua per iniezioni.

6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Idarubicina Mylan Generics non deve essere mescolata con l'eparina in quanto ne potrebbe derivare la formazione di un precipitato e non è consigliato mescolarla con altri farmaci.
Deve essere evitato il contatto prolungato con una qualsiasi soluzione a pH alcalino, in quanto ciò darebbe luogo alla degradazione del medicinale.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

<u>Soluzione per infusione</u>
Dopo diluizione in soluzione di sodio cloruro allo 0,9% (9 mg/ml) la stabilità in uso chimica e fisica è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere usata immediatamente. Se non usata immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono sotto la

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a temperature tra 2°C e 8°C.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non congelare.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconi da 5 ml (vetro chiaro di tipo I) di idarubicina (5 mg/5 ml) con tappo in gomma clorobutilica e capsula di chiusura (tipo flip off). Confezioni da 1 e 5 flaconi.
Flaconi da 10 ml (vetro chiaro di tipo I) di idarubicina (10 mg/10 ml) con tappo in gomma clorobutilica e capsula di chiusura (tipo flip off). Confezioni da 1 e 5 flaconi.
Flaconi da 20 ml (vetro chiaro di tipo I) di idarubicina (20 mg/20 ml) con tappo in gomma clorobutilica e capsula di chiusura (tipo flip off). Confezioni da 1 e 5 flaconi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Come per altri agenti antineoplastici, Idarubicina Mylan Generics deve essere preparata e manipolata con cautela. E' richiesto l'uso di occhiali, maschera e guanti.
Se la soluzione di Idarubicina Mylan Generics venisse a contatto con la cute, lavarsi immediatamente e accuratamente con sapone ed acqua. Se la soluzione di Idarubicina Mylan Generics viene a contatto con le membrane mucose, lavare immediatamente con acqua.
Le donne in gravidanza devono evitare di maneggiare i prodotti citotossici.

Preparazione per la somministrazione dell'infusione endovenosa
Come per qualsiasi altro medicinale iniettabile, Idarubicina Mylan Generics soluzione per infusione DEVE ESSERE PREPARATA IN MODO ASETTICO.

Smaltimento
I residui dei medicinali e così pure tutti i materiali che sono stati usati per la diluizione e la somministrazione devono essere distrutti secondo le procedure standard ospedaliere applicabili agli agenti citotossici, in conformità alla normativa locale relativa allo smaltimento di rifiuti pericolosi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040707010/M "1 mg/ml soluzione per infusione" 1 flaconcino vetro da 5 mg/5 ml
AIC n. 040707022/M "1 mg/ml soluzione per infusione" 5 flaconcini vetro da 5 mg/5 ml
AIC n. 040707034/M "1 mg/ml soluzione per infusione" 1 flaconcino vetro da 10 mg/10 ml
AIC n. 040707046/M "1 mg/ml soluzione per infusione" 5 flaconcini vetro da 10 mg/10 ml
AIC n. 040707059/M "1 mg/ml soluzione per infusione" 1 flaconcino vetro da 20 mg/20 ml
AIC n. 040707061/M "1 mg/ml soluzione per infusione" 5 flaconcini vetro da 20 mg/20 ml

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

ottobre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

dicembre 2011

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).