

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDIOXANE DEXRAZOXANO 500 mg LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Exclusivamente para Infusión Intravenosa

Industria Belga

Venta Bajo Receta Simple

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Dexrazoxano

500 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: V03A F02

Dexrazoxano. Agente detoxificante para tratamientos antineoplásicos

INDICACIONES

Prevención de la cardiotoxicidad crónica acumulativa causada por el uso de doxorrubicina o epirubicina en pacientes adultos con cáncer de mama avanzado y/o metastático que recibieron una dosis acumulativa anterior de 300 mg/m² de doxorrubicina o una dosis acumulativa anterior de 540 mg/m² de epirubicina cuando es necesario un tratamiento adicional con antraciclinas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Propiedades farmacodinámicas

El mecanismo exacto por el cual el dexrazoxano tiene un efecto cardioprotector aún no se ha elucidado por completo; sin embargo, sobre la base de las pruebas disponibles, se ha sugerido el siguiente mecanismo. La cardiotoxicidad dependiente observada durante la administración de las antraciclinas se debe al estrés oxidativo de radicales libres ferredpendiente, inducidos por la antraciclina, que actúan sobre el miocardio relativamente desprotegido. El dexrazoxano, análogo del EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), se hidroliza en las células cardiacas, transformándose en el metabolito de anillo abierto ICRF-198. Tanto el dexrazoxano (ICRF-187) como el ICRF-198 son capaces de quelar iones metálicos. Se piensa en forma general que pueden ofrecer cardioprotección al actuar como captador de los iones metálicos, evitando así que el complejo Fe^{3+} -antraciclina entre en el ciclo de oxidorreducción y forme radicales reactivos.

La evidencia de los ensayos clínicos hasta la fecha sugiere un mayor beneficio cardioprotector derivado del dexrazoxano a medida que aumenta la dosis acumulada de antraciclina.

El dexrazoxano no protege de la toxicidad no cardiaca provocada por las antraciclinas.

La mayoría de los estudios clínicos controlados se realizaron en pacientes con cáncer de mama avanzado y se empleó una relación de administración de 20 a 1 o 10 a 1 de dexrazoxano/doxorubicina. En dos estudios clínicos en los que utilizaron la relación de dosis más alta (uno de cáncer de mama y otro de cáncer de pulmón de células pequeñas se registró una tasa de mortalidad mayor en los grupos tratados con dexrazoxano y quimioterapia en comparación con los tratados solo con quimioterapia o con placebo.

La relación de la dosis administrada se redujo a 10 a 1 en ambos estudios y no hubo diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes tratados con la relación de dosis más baja. Sin embargo, no se ha reportado ninguna diferencia

en la sobrevida en una serie de estudios en los que se utilizó la relación de dosis más alta.

Población pediátrica:

Los datos existentes sobre la seguridad y la eficacia en niños son limitados. Los datos provienen principalmente de estudios del Children's Oncology Group (Grupo de Oncología Pediátrica - COG), publicados en BL Asselin et al. J. Clin. Oncol. 2016 y CL Schwartz et al. Pediatr. Blood Cancer 2016.

Los estudios en pacientes pediátricos han empleado principalmente una dosis de dexrazoxano equivalente a 10 veces la dosis de doxorubicina o 10 veces la dosis de epirubicina.

En el estudio P9404 (BL Asselin et al. J. Clin. Oncol. 2016) se evaluaron la eficacia cardioprotectora y la seguridad del dexrazoxano agregado a una quimioterapia que incluía una dosis acumulada de doxorubicina de 360 mg/m² para tratar niños y adolescentes recientemente diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T (LLA-T) o linfoma no Hodgkin linfoblástico (LNH-L). Entre junio de 1996 y septiembre de 2001, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para que recibieran tratamiento con doxorubicina con dexrazoxano (n = 273) o sin éste (n = 264) (relación de dexrazoxano/doxorubicina de 10 a 1). El dexrazoxano se administró en forma de perfusión en bolo inmediatamente antes de cada dosis de doxorubicina. Los efectos cardiacos se evaluaron con mediciones ecocardiográficas de la función y la estructura del ventrículo izquierdo.

Las características iniciales de la población del estudio en general eran las siguientes: mediana de edad en el diagnostico de 9,2 años, varones (75,8%), blancos (66%), LLA-T (67%). El tratamiento usado se modificó con respecto al del protocolo del estudio DFCI ALL-87-01 con metotrexato en dosis altas o sin éste y todos los pacientes recibieron radiación craneal.

No se registraron insuficiencias cardíacas entre los pacientes en ningún momento del tratamiento ni del seguimiento. De los 5 pacientes que presentaron toxicidad cardíaca de grado 3 o 4 mientras recibían el tratamiento, dos tuvieron arritmias (n = 1 en el grupo de dexrazoxano) y tres tuvieron

disminución del acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo (todos estaban en el grupo que no recibió dexrazoxano). Los 5 recibieron metotrexato en dosis altas y sufrían una infección grave en el momento de la toxicidad cardíaca. Todos los pacientes se recuperaron y finalizaron la quimioterapia, que incluía doxorubicina. Se disponía de los niveles de cTnT tanto al inicio como durante el tratamiento de 160 pacientes. La probabilidad de tener niveles altos de cTnT fue inferior en el grupo de dexrazoxano (índice de probabilidad [odds ratio], 0,23; CI 95 %, 0,05 a 1,11; $p = 0,067$).

En el estado basal, la media de los puntajes z del acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo y la proporción grosor-dimensión del ventrículo izquierdo eran similares entre los grupos de tratamiento. La media del puntaje z del grosor de la pared del ventrículo izquierdo en el estado basal en los grupos tratados con dexrazoxano fue significativamente inferior al del grupo sin dexrazoxano. Después del tratamiento, en el grupo tratado sin dexrazoxano, el grosor de la pared del ventrículo izquierdo empeoró en comparación con el grupo tratado con dexrazoxano. Después del tratamiento con doxorubicina, la media de puntajes z fueron inferiores a los normales esperados para la edad en todos los niños, pero no fueron significativamente diferentes entre los grupos. La media del puntaje siempre estuvo más cerca de lo normal en el grupo de dexrazoxano. La media de los puntajes z para el acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo, grosor de la pared del ventrículo izquierdo y proporción grosor-dimensión del ventrículo izquierdo a los tres años en los niños tratados con dexrazoxano no fueron significativamente diferentes de los puntajes para los niños sanos; mientras que en el grupo sin dexrazoxano todos los puntajes z permanecieron significativamente reducidos en comparación con los niños sanos. La media de los puntajes z del acortamiento fraccional, grosor de la pared y proporción grosor-dimensión del ventrículo izquierdo medidos tres años después del diagnóstico fueron peores en el grupo de doxorubicina en monoterapia ($n = 55$ por grupo; $P \leq 0,01$ para todas las comparaciones).

La sobrevida libre de eventos a cinco años (con error estándar) no difirió entre los grupos: 76,7 % (2,7%) en el grupo de dexrazoxano versus 76,0 % (2,7%) para el grupo de doxorubicina en monoterapia ($p = 0,9$) (véanse también las

secciones Posología y forma de administración, Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales para el uso, Reacciones adversas). Las frecuencias de toxicidad hematológica severa, grado 3 o 4, infección, eventos del sistema nervioso central y muertes por toxicidad fueron similares en ambos grupos.

En un estudio no aleatorizado (P9754, CL Schwartz et al. *Pediatr. Blood Cancer* 2016) en pacientes con osteosarcoma no metastásico (mediana de edad de 13 años, rango de 3 a 30 años) donde todos los pacientes que recibieron doxorubicina (450 a 600 mg/m²) también recibieron dexrazoxano (relación dexrazoxano/doxorubicina 10: 1) (242 pacientes expuestos al menos a 450 mg/m² de doxorubicina y 101 expuestos a 600 mg/m²), se presentó disfunción ventricular izquierda grado 1 o 2 en cinco pacientes y fue transitoria en al menos cuatro de ellos. En dos de estos pacientes, posteriormente se discontinuó la doxorubicina. No se observó miocardiopatía (disfunción ventricular) grado 3, 4 o 5. Un paciente adicional tuvo aumento de los niveles séricos de cTnT de grado 3 con 600 mg/m² de doxorubicina sin disfunción miocárdica documentada. Los valores del acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo de 104 pacientes evaluables se convirtieron a puntajes z (FSZ) para revisar el cambio en la función cardíaca desde el tiempo del reclutamiento. Se encontró que el FSZ disminuyó en una forma estadísticamente significativa con el aumento del tiempo, con un cambio de $-0,017 \pm 0,009$ de una unidad estandarizada (puntaje z de 1) por semana (cambio estimado anual de 0,9 unidades FSZ). La asignación a tratamiento estándar (450 mg/m² de doxorubicina) o intensificación (600 mg/m² de doxorubicina) no se relacionó con el cambio en FSZ. En cuanto a cardiotoxicidad clínica, las mediciones de biomarcadores y el análisis del FSZ, el riesgo de cardiomiopatía aguda fue bajo, dadas las dosis acumuladas de 450mg/m² a 600 mg/m² de doxorubicina (véanse también secciones Posología y forma administración, Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de uso, Reacciones Adversas).

Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa a pacientes con cáncer, la farmacocinética del dexrazoxano generalmente sigue un modelo abierto de dos

compartimentos, con eliminación de primer orden. La concentración plasmática máxima observada tras una perfusión de entre 12 y 15 minutos de 1000 mg/m² es de alrededor de 80 µg/mL con un área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática (AUC) de 130 ± 27mg.h/L. El valor de vida media plasmática fue de 2,2 ± 0,42 horas. El clearance corporal total de dexrazoxano en adultos se calcula en 14,4 ± 2,8 L/h.

Distribución

El volumen de distribución aparente es de 44,0 ± 3,9 L, lo que sugiere que el dexrazoxano se distribuye principalmente en el agua corporal total. La unión a las proteínas séricas plasmáticas de dexrazoxano es baja (2%) y no penetra en el líquido cefalorraquídeo en un grado significativo.

Biotransformación y metabolismo

Dexrazoxano y sus metabolitos de anillo abierto han sido detectados en el plasma y en la orina de animales y seres humanos.

Eliminación

La excreción urinaria desempeña un papel importante en la eliminación de dexrazoxano. La excreción urinaria total de dexrazoxano intacto es cercana al 40% de la dosis administrada.

Poblaciones Especiales:

Pacientes pediátricos

Los datos farmacocinéticos muy limitados en niños sugieren que, aunque los valores absolutos de clearance son superiores, los valores normalizados para el área de superficie corporal no son significativamente diferentes de los de los adultos

Pacientes de edad avanzada (de 65 años o mayores)

No se han realizado estudios con dexrazoxano en personas de edad avanzada (mayores de 65 años). El clearance se puede reducir en pacientes de edad avanzada y en pacientes con un bajo aclaramiento de creatinina.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios en sujetos con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

En comparación con los sujetos normales (clearance de creatinina (ClCr) > 80mL/min), la exposición fue dos veces superior en sujetos con insuficiencia renal de moderada (ClCr de 30 a 50 mL/min) a severa (ClCr < 30 mL/min). El modelado sugiere que una exposición equivalente (AUC_{0-inf}) se podría alcanzar si la dosificación se redujera en un 50 % en los sujetos con ClCr inferior a 40mL/min comparado con los sujetos de control (ClCr > 80mL/min).

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cardioxane se administra en perfusión intravenosa corta (15 minutos), aproximadamente 30 minutos antes de la administración de antraciclinas, en una dosis igual a 10 veces la dosis equivalente de doxorubicina y 10 veces la dosis equivalente de epirubicina.

Por lo tanto, se recomienda que Cardioxane se administre a una dosis de 500 mg/m² cuando se utiliza el esquema de dosificación habitual de doxorubicina de 50 mg/m² o de 600 mg/m² cuando se utiliza el esquema de dosificación habitual de la epirubicina de 60 mg/m².

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cardioxane en niños de 0 a 18 años. Existen datos limitados de eficacia a corto y mediano plazo (durante el tratamiento y hasta 5 años después del tratamiento) en los niños. La efectividad a largo plazo de Cardioxane en niños aún no se ha establecido. Existen datos limitados de seguridad a largo plazo (durante el tratamiento y hasta 12 años después del tratamiento). Los datos disponibles actualmente se describen en secciones “Advertencias y Precauciones Especiales de uso”, “Propiedades farmacodinámicas” y “Reacciones Adversas”

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (clearance de creatinina < 40 mL/min) la dosis de dexrazoxano debe reducirse un 50 % (ver sección Advertencias y Precauciones especiales de uso).

Insuficiencia hepática

La proporción de dosis se debe mantener, es decir, si se reduce la dosis de antraciclina la dosis de dexrazoxano se debe reducir consecuentemente.

Modo de administración

El método de administración de dexrazoxano es por vía intravenosa y por perfusión breve (15 min), que sólo debe ser llevado a cabo por personal entrenado.

Véanse las instrucciones para la reconstitución y dilución del producto medicinal antes de la administración.

CONTRAINDICACIONES

- Cardioxane está contraindicado en las siguientes circunstancias.
- Hipersensibilidad conocida al dexrazoxano.
- Lactancia.
- Vacunación concomitante con vacuna de la fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Mielosupresión

Se han notificado efectos mielosupresores con Cardioxane que pueden sumarse a los de la quimioterapia (véase la sección Reacciones adversas). Los recuentos de células en nadir pueden ser más bajos en pacientes tratados con dexrazoxano. Por lo tanto, es necesario realizar un monitoreo hematológico. La leucopenia y trombocitopenia, por lo general, remiten rápidamente una vez concluido el tratamiento con Cardioxane.

Con dosis mayores de quimioterapia, donde la dosis de Cardioxane excede los 1000 mg/m², la mielosupresión puede aumentar significativamente.

Segundas Neoplasias malignas Primarias

Debido a que el dexrazoxano es un agente citotóxico, con actividad inhibitoria de la topoisomerasa II, la combinación de dexrazoxano con quimioterapia puede aumentar el riesgo de una segunda neoplasia maligna primaria.

Los pacientes oncológicos tienen un mayor riesgo de sufrir segundas neoplasias malignas primarias, independientemente del tratamiento. Los pacientes que han recibido terapia contra el cáncer también tienen un mayor riesgo de segundas neoplasias malignas primarias.

Leucemia Mieloide Aguda (LMA) se ha reportado inusualmente en pacientes adultos con cáncer de mama post-comercialización (ver sección Reacciones Adversas). Basándose en los datos disponibles, no es posible determinar una relación causal.

En pacientes pediátricos, se han reportado segundas neoplasias malignas primarias, incluyendo leucemia mieloide aguda (LMA) y síndrome mielodisplásico (SMD), en estudios clínicos tanto en los grupos de dexrazoxano como de control. Aunque las segundas neoplasias malignas primarias fueron numéricamente mayores en el grupo con dexrazoxano, no hubo diferencia estadística entre los grupos. En general, las tasas de segundas neoplasias malignas primarias en los estudios pediátricos disponibles, en el grupo de dexrazoxano son similares a las tasas determinadas para poblaciones relevantes en otros estudios (datos históricos). Sin embargo, se desconoce el efecto a largo plazo del dexrazoxano en segundos procesos malignos primarios y no puede calcularse a partir de los datos disponibles.

En estudios clínicos, se han reportado segundas neoplasias malignas primarias, en particular LMA y síndrome mielodisplásico (SMD), en pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin y leucemia linfoblástica aguda que recibieron regímenes de quimioterapia incluyendo varios citotóxicos (por ejemplo, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida) (véase la sección Reacciones Adversas). No se puede establecer la contribución relativa de dexrazoxano a la aparición de segundas neoplasias malignas primarias en comparación con la enfermedad subyacente y los medicamentos concomitantes (véase la sección Reacciones adversas).

Interferencia con quimioterapia

Puesto que tanto el dexrazoxano como las antraciclinas son inhibidores de la topoisomerasa, se ha sugerido que el dexrazoxano podría interferir con la eficacia antitumoral de las antraciclinas por su mecanismo de acción.

Sin embargo, en la mayoría de los estudios en adultos, no se han identificado diferencias significativas en la tasa de respuesta ni en la sobrevida global entre el grupo de dexrazoxano y el de control. Se informó una disminución significativa en la tasa de respuesta tumoral en un estudio de pacientes con cáncer de mama avanzado tratados con doxorubicina y dexrazoxano en comparación con pacientes tratados con doxorubicina y placebo. En este estudio, la tasa de respuesta a placebo se consideró alta (60,5%), lo que puede ser un factor que contribuye a la diferencia observada en la tasa de respuesta. A pesar de la diferencia en las tasas de respuesta, no hubo diferencia significativa en el tiempo a la progresión o sobrevida global entre los pacientes que habían recibido ya sea dexrazoxano o placebo en este estudio.

Ningún estudio pediátrico ha informado diferencias en los desenlaces oncológicos (sobrevida libre de eventos) entre los grupos tratados con dexrazoxano y aquellos tratados con antraciclina en monoterapia.

Pacientes con insuficiencia renal

El clearance de dexrazoxano y sus metabolitos activos puede disminuir en pacientes con disminución del clearance de creatinina. Por lo tanto, la dosis de dexrazoxano se debe reducir un 50% en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina <40 mL/min) (véase la sección Posología y administración).

Trastornos hepáticos

Como se observó ocasionalmente disfunción hepática en pacientes tratados con Cardioxane, se recomienda que las pruebas de función hepática se realicen antes y durante la administración de dexrazoxano en pacientes con trastornos conocidos de la función hepática. La dosis de antraciclinas se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, la dosis de dexrazoxano se

debe reducir en forma proporcional, manteniendo la proporción de 10:1 (véase la sección Posología y administración).

Pacientes con trastornos cardíacos

El monitoreo cardíaco estándar asociado con el tratamiento con doxorubicina o epirubicina debe ser continuo.

No hay datos que respalden el uso del dexrazoxano en pacientes con infarto de miocardio dentro de los 12 últimos meses, insuficiencia cardíaca preexistente (incluyendo insuficiencia cardíaca clínica secundaria a tratamiento con antraciclina), angina no controlada o valvulopatía cardíaca sintomática.

Tromboembolismo

La combinación del dexrazoxano con quimioterapia podría aumentar el riesgo de tromboembolismo.

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en varones y mujeres

Debido a que el dexrazoxano es un agente citotóxico, tanto los hombres como las mujeres sexualmente activas deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento. Las mujeres y los hombres deben continuar el uso de métodos anticonceptivos efectivos por al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento con dexrazoxano (véase la sección Mujeres con potencial fértil, embarazo, lactancia y fertilidad).

Pacientes de edad avanzada (de 65 años o mayores)

No hay estudios clínicos que comparen la eficacia o seguridad del dexrazoxano en pacientes geriátricos con pacientes más jóvenes. Sin embargo, en general, se requiere precaución al tratar a pacientes de edad avanzada debido al mayor uso de otros medicamentos, tasas más altas de enfermedades concomitantes y posible función hepática, renal o cardíaca reducida.

Reacción anafiláctica

Se observaron reacciones anafilácticas, incluyendo angioedema, reacciones cutáneas, broncoespasmo, distrés respiratorio, hipotensión y pérdida de

conciencia en pacientes tratados con Cardioxane y antraciclinas (véase sección Reacciones adversas). Debe evaluarse cuidadosamente el antecedente de alergia a dexrazoxano antes de la administración (véase sección Contraindicaciones).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Cardioxane se excreta sin modificaciones a través del riñón y también es metabolizado por la dihidropirimidina amidohidrolasa (DHPasa) en el hígado y el riñón a metabolitos de anillo abierto. La administración concomitante de doxorubicina (50 a 60 mg/m²) o epirubicina (60 a 100 mg/m²) no afectó de manera significativa la farmacocinética de dexrazoxano.

En los estudios, Cardioxane no afectó la farmacocinética de doxorubicina. Existen evidencias limitadas derivadas de los estudios que sugieren que el clearance de epirubicina puede ser mayor cuando se ha administrado previamente dexrazoxano. Esto ocurrió con dosis altas de epirubicina (120-135 mg/m²).

Cardioxane puede aumentar la toxicidad hematológica producida por la quimioterapia o la radioterapia y por lo tanto es preciso realizar un control cuidadoso de los parámetros hematológicos durante los primeros dos ciclos de tratamiento (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Uso concomitante contraindicado:

Vacuna de la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad vacunal generalizada mortal.

Uso concomitante no recomendado:

Otras vacunas vivas atenuadas: riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal. El riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunosuprimidos por su enfermedad subyacente. Se utilizará una vacuna inactivada cuando la haya (poliomielitis).

Fenitoína: los agentes citotóxicos pueden reducir la absorción de fenitoína llevando a una exacerbación de las convulsiones. No se recomienda la administración de dexrazoxano en combinación con fenitoína.

Uso concomitante a valorar minuciosamente:

Ciclosporina, Tacrolimus: excesiva inmunosupresión con riesgo de trastorno linfoproliferativo.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Tanto los hombres como las mujeres sexualmente activas deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento. Para las mujeres y los hombres, la anticoncepción deberá continuar durante al menos 6 meses después de la finalización del tratamiento con Cardioxane (véase la sección Advertencias y Precauciones especiales de uso).

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de dexrazoxano en mujeres embarazadas. Los estudios en animales revelaron efectos embriotóxicos y teratogénicos (ver la sección Datos preclínicos de seguridad). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Cardioxane no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario, Cardioxane se usa con antraciclinas que se sabe que tienen propiedades citotóxicas, mutagénicas y embriotóxicas.

Lactancia

No hay estudios en animales sobre la transferencia del principio activo y/o sus metabolitos a la leche materna. No se sabe si Cardioxane y/o sus metabolitos se excretan a través de la leche materna. Debido al potencial para causar reacciones adversas serias en los lactantes expuestos a Cardioxane, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con Cardioxane (véase la sección Contraindicaciones).

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad

Toxicidad de dosis repetidas

Los estudios preclínicos indican que, con la administración repetida de dexrazoxano, los órganos blanco-primarios son aquellos que exhiben división celular rápida: médula ósea, tejido linfoide, testículos y mucosa gastrointestinal. La administración de dexrazoxano se ha asociado con atrofia testicular en ratas a partir de niveles de dosis intravenosas de 25 mg/kg y en un nivel de dosis de 20 mg/kg/semana en perros. El esquema de dosificación de Dexrazoxano es un factor primario en el grado de toxicidad tisular producida. Una dosis única elevada se tolera mejor que la misma dosis administrada varias veces por día.

Mutagénesis

Se demostró que el dexrazoxano posee actividad mutagénica y genotóxica en estudios *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenicidad

No se ha investigado el potencial carcinogénico de dexrazoxano. Sin embargo, la administración prolongada de altas dosis de dexrazoxano, la mezcla racémica de la cual dexrazoxano es el S(+)-enantiómero, se asoció con el desarrollo de neoplasias hematopoyéticas en hembras de ratones, con neoplasias linfocíticas en hembras de ratones y adenocarcinomas uterinos en ratas hembras.

Toxicidad reproductiva - Teratogenicidad

No hay datos confiables disponibles de sobre la fertilidad en estudios con animales, pero se observaron cambios testiculares en ratas y perros después de administraciones repetidas.

Estudios reproductivos en animales revelan que el razoxano es embriotóxico en ratones, ratas y conejos y también es teratogénico en ratas y ratones (véase sección Mujeres con potencial fértil, embarazo, lactancia y fertilidad).

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de Cardioxane sobre la fertilidad en humanos. Existen datos limitados sobre la fertilidad derivados de estudios en animales, pero se observaron cambios testiculares en ratas y perros después de dosis repetidas.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Deberá advertirse a los pacientes que tengan cuidado al conducir o utilizar máquinas si presentan fatiga durante el tratamiento con Cardioxane.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Cardioxane se administra junto con la quimioterapia con antraciclina y, en consecuencia, las contribuciones relativas de antraciclina y Cardioxane al perfil de reacciones adversas podrían ser poco claras. Las reacciones adversas más frecuentes son reacciones hematológicas y gastroenterológicas, principalmente anemia, leucopenia, náuseas, vómitos y estomatitis, así como astenia y alopecia. Los efectos mielosupresivos de Cardioxane pueden ser aditivos a los de la quimioterapia (véase la sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

Lista de reacciones adversas en forma de tabla

En la tabla a continuación se muestran las reacciones adversas a medicamentos reportadas en estudios clínicos y que tienen una posibilidad razonable de una relación causal con Cardioxane (Tabla 1).

Estos datos se obtienen a partir de 8 estudios clínicos realizados en pacientes adultos con cáncer en los que se utilizó Cardioxane en combinación con quimioterapia basada en antraciclina en una dosis de

Cardioxane/doxorubicina de 20 a 1 o Cardioxane/epirubicina en relación de 10 a 1. La Tabla 1 muestra datos comparativos derivados de aquellos estudios que se refieren a un grupo de control de pacientes que únicamente reciben quimioterapia. Se enumeran las reacciones que se producen con frecuencia o con mucha frecuencia en los estudios, independientemente de si se produjeron con mayor frecuencia o no en el grupo de control o en el de Cardioxane, siempre que la relación causal entre Cardioxane y el efecto adverso haya tenido al menos una posibilidad razonable. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según el sistema de MedDRA de clases de órganos. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al medicamento se basa en la siguiente convención (CIOMS III): ($\geq 1 / 10$) muy común; ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$) común; ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$) no común; no se puede estimar desde los datos disponibles) no conocido.

Tabla 1- Reacciones Adversas medicamentosas de ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones	
No común	Sepsis, infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy común	Leucopenia, anemia
Común	Aplasia medular febril, neutropenia febril, Neutropenia, trombocitopenia, granulocitopenia
No común	Disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de monocitos, aumento del recuento de eosinófilos, aumento del recuento de glóbulos blancos, aumento del recuento de neutrófilos, aumento del recuento de plaquetas.
Trastornos del sistema inmune	
No conocida	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Común	Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	
Común	Neuropatía periférica, parestesia, mareo, cefalea,
No común	Síncope
Trastornos del oído y del laberinto	
No común	Infección del oído, vértigo.
Trastornos cardiacos	
Común	Taquicardia
Trastornos vasculares	
Común	Flebitis
No común	Trombosis venosa, linfoedema
No conocido	Embolismo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Común	Disnea, faringitis, infecciones de las vías respiratorias, tos.
No conocido	Embolismo pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy común	Estomatitis, vómitos, náuseas.
Común	Diarrea, dolor abdominal, dispepsia, constipación
No común	Gingivitis, candidiasis oral
Trastornos hepatobiliares	
Común	Aumento de transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy común	Alopecia
Común	Alteración de las uñas, eritema
No común	Celulitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy común	Astenia
Común	Inflamación de la mucosa, pirexia, malestar, reacción en el sitio de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, sensación de quemazón, eritema, prurito, trombosis), edema, fatiga.
No común	Trombosis en el sitio de inyección, sed

Descripción de pacientes y tratamientos en ensayo clínico (Tabla 1)

Características de los pacientes que recibieron quimioterapia y dexrazoxano (n=375)

- 76% de estos pacientes fueron tratados por cáncer de mama y 24%, por una variedad de cánceres avanzados.
- El tratamiento con dexrazoxano consistió en una dosis media de 1.010 mg/m² (mediana: 1.000 mg/m²) en combinación con doxorubicina y una dosis media de 941 mg/m² (mediana: 997 mg/m²) en combinación con epirubicina.
- Quimioterapia recibida por pacientes tratados por cáncer de mama: 45% tratamiento combinado con doxorubicina a 50 mg/m² (principalmente con 5-fluoruracilo y ciclofosfamida); 17% con epirubicina sola y 14% recibieron tratamiento combinado con epirubicina a 60 o 90 mg/m² (principalmente con 5-fluoruracilo y ciclofosfamida).

Características de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (n=157)

- Todos los pacientes recibieron tratamiento por cáncer de mama.
- Quimioterapia recibida: 43% recibieron tratamiento con un solo agente: epirubicina 120 mg/m²; 33% tratamiento combinado con 50 mg/m² de doxorubicina (principalmente con 5-fluoruracilo y ciclofosfamida) y 24%, con tratamiento combinado con epirubicina a 60 o 90 mg/m² (principalmente con 5-fluoruracilo y ciclofosfamida).

Reacciones adversas al medicamento a partir de informes espontáneos y casos publicados

Las siguientes reacciones adversas adicionales surgieron del uso de Cardioxane posterior a la comercialización a través de informes de casos espontáneos y casos publicados. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia y, en este caso, la frecuencia se clasifica como "no conocida". Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según el sistema de MedDRA de clases de órganos. Dentro de cada clase de

órgano del sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Perfil de seguridad a la dosis máxima tolerada

No se ha estudiado de manera específica la dosis máxima tolerada (DMT) de dexrazoxano cuando se administra en monoterapia mediante perfusión corta cada tres semanas para cardioprotección. En estudios de dexrazoxano como citotóxico, se muestra que la DMT es dependiente de la posología y del esquema de dosificación, y varía desde 3750 mg/m², cuando se administran perfusiones cortas en dosis divididas a lo largo de 3 días, a 7420 mg/m², cuando se administra semanalmente durante 4 semanas, con una limitación de las dosis derivadas de mielosupresión e irregularidades de los tests de función hepática. La DMT es menor en pacientes que han sido pre-tratados fuertemente con quimioterapia y en aquellos con inmunosupresión preexistente (por ej.: SIDA).

Las siguientes son reacciones adversas cuando Cardioxane se administró en dosis cercanas a la DMT: neutropenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos y aumento en los parámetros hepáticos. Otros efectos tóxicos fueron malestar, fiebre baja, aumento del clearance urinario de hierro y zinc, anemia, trastornos de la coagulación sanguínea, aumento transitorio de los triglicéridos séricos y de los niveles de amilasa, y disminución transitoria del nivel de calcio sérico.

Población pediátrica

La experiencia de seguridad en niños se basa principalmente en informes publicados de estudios clínicos sobre leucemia linfoblástica aguda, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin y osteosarcoma, y datos post-comercialización. Según estas fuentes, el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos no parece diferir del perfil de seguridad de los pacientes adultos.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Los signos y síntomas de la sobredosis probablemente consistirán en leucopenia, trombocitopenia, náusea, vómitos, diarrea, reacciones cutáneas y

alopecia. No existe un antídoto específico y deberá aplicarse tratamiento sintomático.

El tratamiento debe incluir profilaxis y tratamiento de infecciones, regulación de líquidos y mantenimiento de la nutrición.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON :

Laboratorios Tecnofarma al teléfono 25949201 o a la dirección electrónica, www.tecnofarma.cl

Incompatibilidades

No se sabe si existen incompatibilidades con otros productos medicinales o materiales. Sin embargo, Cardioxane no debe mezclarse con otros medicamentos durante la perfusión, a no ser los diluyentes mencionados en la sección Instrucciones de uso.

Período de validez

Antes de abrir:

3 años

Tras la reconstitución y dilución:

La estabilidad química y física en uso de Cardioxane reconstituido y diluido es de 4 horas a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, Cardioxane reconstituido y diluido posteriormente debe utilizarse inmediatamente. Caso contrario, el usuario es responsable por el tiempo de conservación y las condiciones del producto antes de su administración y no deberá exceder las 4 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C (en la heladera), protegido de la luz.

Conservación

Antes de abrir: Conservar a temperatura no mayor a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

PRESENTACIÓN

Los viales (vidrio marrón de tipo I), que contienen 500 mg de polvo, están cerrados con un tapón de goma clorobutílico y una cápsula de aluminio. El producto viene dentro de otra caja de cartón. Se suministra en envases de 1 y 4 viales. No todos los tamaños de envases pueden estar comercializados.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Recomendaciones para una manipulación segura

Los prescriptores deben consultar las directrices nacionales o reconocidas sobre la manipulación de agentes citotóxicos cuando usen Cardioxane. La reconstitución sólo debe llevarla a cabo un personal con formación en una zona designada citotóxica, y las embarazadas no deben manipular el preparado.

Se recomienda usar guantes y otras prendas protectoras para evitar el contacto con la piel. Se han descrito reacciones cutáneas tras el contacto con Cardioxane. Si Cardioxane en polvo o solución entra en contacto con la piel o las mucosas, lávese inmediatamente el área afectada con abundante agua.

Preparación para administración intravenosa

Reconstitución de Cardioxane

Para la constitución, el contenido de cada uno de los viales debe disolverse en 25 ml de agua para inyecciones. El contenido del vial se disuelve en pocos minutos agitándolo suavemente. La solución resultante tiene un pH de aproximadamente 1,6. Esta solución debe diluirse nuevamente antes de la administración al paciente.

Dilución de Cardioxane

Para evitar el riesgo de tromboflebitis en el sitio de inyección, es preciso diluir Cardioxane antes de la perfusión con una de las soluciones que se mencionan en el cuadro a continuación. Preferentemente conviene usar soluciones con

un pH más alto. El volumen final es proporcional al número de viales de Cardioxane usados y a la cantidad de solución de perfusión para la dilución, que puede oscilar entre 25 ml y 100 ml por vial.

El cuadro a continuación resume el volumen final y el pH aproximado del producto reconstituido y diluido de un vial y de cuatro viales de Cardioxane. A continuación, se indican los volúmenes mínimo y máximo de solución de perfusión que deben utilizarse por vial.

Solución de perfusión usada para dilución	Volumen de líquido usado para diluir 1 vial de CARDIOXANE reconstituido	Volumen final de 1 vial	Volumen final de 4 viales	pH (aproximado)
Ringer lactato	25 ml	50 ml	200 ml	2,2
	100 ml	125 ml	500 ml	3,3
Lactato sódico 0,16M *	25 ml	50 ml	200 ml	2,9
	100 ml	125 ml	500 ml	4,2

* El lactato sódico 11,2% debe diluirse con factor 6 para conseguir una concentración de 0,16M

Normalmente se recomienda, para aumentar el pH de la solución, la utilización de volúmenes mayores de dilución (con un máximo de 100 ml de líquido de perfusión adicional por cada 25 ml de Cardioxane reconstituido). En caso de ser necesario, pueden utilizarse volúmenes menores (con un mínimo de 25 ml de líquido de perfusión adicional por cada 25 ml de Cardioxane reconstituido), en función del estado hemodinámico del paciente.

Cardioxane es de un solo uso. Una vez que el producto se ha reconstituido y diluido, debe usarse inmediatamente o dentro de las 4 horas si se almacena entre 2°C y 8°C.

Los fármacos de administración parenteral deben inspeccionarse visualmente para comprobar que no hay partículas cuando la solución y el recipiente lo permitan. Cardioxane normalmente es una solución incolora a amarilla inmediatamente después de la reconstitución, pero puede observarse cierta variabilidad del color con el tiempo, lo que no indica pérdida de la actividad si

el producto se ha almacenado según las recomendaciones. Sin embargo, se recomienda eliminar el producto si inmediatamente después de la reconstitución no es incoloro o amarillo.

Eliminación

Toda solución sin utilizar debe descartarse según los requisitos locales. Es preciso tener cuidado y precaución al descartar los elementos usados para reconstituir y diluir Cardioxane.

Para más información, llame a *Laboratorios Tecnofarma al teléfono 25949201 o a la dirección electrónica, "www.tecnofarma.cl.*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PAÍS DE PROCEDENCIA:

Bélgica.