CARDIOXANE®
dexrazoxane
500 mg
LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
Exclusivamente para Infusión Intravenosa

Industria Belga — Venta Bajo Receta Profesional

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:
Dexrazoxane 500 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC V03A F02
Dexrazoxane. Agente detoxificante para tratamientos antineoplásicos

INDICACIONES

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Propiedades farmacodinámicas

El mecanismo exacto por el cual el dexrazoxane 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 dosis-dependiente observada durante la administración de las antraciclinas se debe al estrés oxidativo de radicales libres ferrodependiente, inducidos por la antraciclina, que actúan sobre el miocardio relativamente desprotegido. El dexrazoxane, análogo del EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), se hidroliza en las células cardiacas, transformándose en el metabolito de anillo abierto ICRF-198. Tanto el dexrazoxane (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 dexrazoxane a medida que aumenta la dosis acumulada de antraciclina.

El dexrazoxane 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 dexrazoxane/doxorrubicina. En dos estudios clínicos 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 dexrazoxane 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 sobrevida 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 dexrazoxane equivalente a 10 veces la dosis de doxorrubicina o 10 veces la dosis de epirrubicina.

En el estudio P9404 (BL Asselin et al: J. Clin. Oncol. 2016) se evaluaron la eficacia cardioprotectora y la seguridad del dexrazoxane agregado a una quimioterapia que incluía una dosis acumulada de doxorrubicina de 360 mg/m² para tratar niños y adolescentes recientemente diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T (LLA-T) o linfoma linfoblástico no Hodgkin (LNH-L). Entre junio de 1996 y septiembre de 2001, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para que recibieran tratamiento con doxorrubicina con (n = 273) dexrazoxane o sin este (n = 264) (relación de dexrazoxane/doxorrubicina de 10 a 1). El dexrazoxane se administró en forma de perfusión en bolo inmediatamente antes de cada dosis de doxorrubicina. 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 diagnóstico 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 este 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 dexrazoxane) y tres tuvieron disminución del acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo (todos estaban en el grupo que no recibió dexrazoxane). 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 doxorrubicina. 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 dexrazoxane (razón de posibilidades [odds ratio], 0,23; CI 95 %, 0,05 a 1,11; p = 0,067).

Al inicio, las puntuaciones z medias del acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo y la proporción grosor-dimensión del ventrículo izquierdo eran parecidas entre los grupos de tratamiento. La puntuación z media del grosor de la pared del ventrículo izquierdo al inicio en los grupos tratados con dexrazoxane era significativamente inferior a la del grupo sin dexrazoxane. Después del tratamiento, en el grupo tratado sin dexrazoxane, el grosor de la pared del ventrículo izquierdo empeoró en comparación con el grupo tratado con dexrazoxane. Después del tratamiento con doxorrubicina, las puntuaciones z medias fueron inferiores a las normales previstas para la edad en todos los niños, pero no difirieron significativamente entre los grupos. La puntuación media siempre estuvo más cerca de lo normal en el grupo de dexrazoxane. Luego de 3 años las puntuaciones z medias del acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo, del grosor de la pared del ventrículo izquierdo y de la proporción grosor-dimensión del ventrículo izquierdo en los niños tratados con dexrazoxane no difirieron significativamente de las puntuaciones de los niños sanos; mientras que en el grupo sin dexrazoxane todas puntuaciones z se mantuvieron significativamente reducidas en comparación con los niños sanos. Las puntuaciones z medias del acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo, del grosor de la pared y de la proporción grosor-dimensión medidas tres años después del diagnóstico fueron peores en el grupo de doxorrubicina en monoterapia (n = 55 por grupo; P ≤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 dexrazoxane frente al 76,0 % (2,7 %) en el grupo de doxorrubicina 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 los casos graves de toxicidad hematológica de grado 3 o 4, infección, enfermedades del sistema nervioso central y muertes por toxicidad fueron parecidas 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, intervalo de 3 a 30 años) en el que todos los pacientes que recibieron doxorrubicina (450 a 600 mg/m²) también fueron tratados con dexrazoxane (relación de dexrazoxane/ doxorrubicina de 10 a 1) (242 pacientes expuestos al menos a 450 mg/m² de doxorrubicina y 101 expuestos a 600 mg/m²), se produjo disfunción ventricular izquierda de grado 1 o 2 en cinco pacientes y fue transitoria en al menos cuatro de ellos. En dos de esos pacientes, se interrumpió la administración de doxorrubicina posteriormente. No se observó miocardiopatía de grado 3, 4 o 5 (disfunción ventricular). En un paciente adicional hubo un aumento de los niveles séricos de cTnT de grado 3 con 600 mg/m² de doxorrubicina sin registro de disfunción miocárdica. Los valores del acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo de 104 pacientes susceptibles de ser evaluados se convirtieron a puntuaciones z (FSZ) para examinar el cambio en la función cardíaca desde el momento en que se los incluyó en el estudio. Se descubrió que el valor de FSZ disminuía de forma estadísticamente significativa al aumentar el tiempo, con un cambio de -0,017 ± 0,009 de una unidad estandarizada (puntuación z de 1) a la semana (cambio anual estimado de 0,9 unidades FSZ). La asignación a tratamiento estándar (450 mg/m² de doxorrubicina) o intensificación (600 mg/m² de doxorrubicina) no estaba relacionada con cambios en el valor FSZ. En cuanto a la cardiotoxicidad clínica, las mediciones de los biomarcadores y el análisis del FSZ, el riesgo de miocardiopatía aguda era bajo, dadas las dosis acumuladas de 450 mg/m² a 600 mg/m² de doxrrubicina.

Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa a pacientes con cáncer, la farmacocinética del dexrazoxane generalmente sigue un modelo abierto bi-compartimental, 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 (AUC) de concentración-tiempo de 130 con una desviación estándar (±) de 27 mg.h/l. El valor de vida media plasmática fue de 2,2 ± 0,42 horas. El clearance corporal total de dexrazoxane en adultos se estima de 14,4 ± 2,8 l/h.

Distribución

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

Biotransformación y metabolismo

Dexrazoxane 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 dexrazoxane. La excreción urinaria total de dexrazoxane intacto es cercana al 40% de la dosis administrada.

Poblaciones Especiales:

Pacientes pediátricos
Los datos farmacocinéticos extremadamente limitados en niños indican que, aunque los valores absolutos de clearance son superiores, los valores normalizados respecto a superficie corporal no difieren sustancialmente de los de los adultos.

Pacientes de edad avanzada (de 65 años o mayores)
No se han realizado estudios con dexrazoxane en personas de edad avanzada (mayores de 65 años). El aclaramiento del principio activo puede reducirse 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 (aclaramiento de creatinina (AclCr) >80ml/min), la exposición fue dos veces superior a la de los sujetos con insuficiencia renal de moderada (AclCr de 30 a 50ml/min) a grave (AclCr <30ml/min). Los modelos sugieren que podría lograrse una exposición equivalente ($AUC_{0\infty}$) si la dosificación se redujera en un 50 % en los sujetos con AclCr inferior a 40l ml/min en comparación con los sujetos de control (AclCr >80ml/min).

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Por lo tanto, se recomienda que Cardioxane se administre a una dosis de 500 mg/m² cuando se utiliza la pauta de dosificación habitual de la doxorrubicina de 50 mg/m² o de 600 mg/m² cuando se utiliza la pauta de dosificación habitual de la epirrubicina de 60 mg/m².

Población pediátrica
La seguridad y la eficacia de Cardioxane en niños de 0 a 18 años no se han determinado plenamente. No obstante, los datos de eficacia a corto y mediano plazo (durante el tratamiento y hasta 5 años después del tratamiento) indican un perfil de beneficio positivo en los niños (véase la sección Propiedades farmacodinámicas). La efectividad a largo plazo de Cardioxane en niños aún no se ha establecido plenamente. Los datos de seguridad a largo plazo (durante el tratamiento y hasta 12 años después del tratamiento) indican un perfil de riesgo aceptable (véanse las secciones Advertencias y Precauciones especiales para el uso, Reacciones adversas, Propiedades Farmacodinámicas y Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 40 ml/min) la dosis de Cardioxane debe reducirse un 50 % (véase la sección Advertencias y Precauciones especiales de uso).

Insuficiencia hepática
La proporción de dosis debe mantenerse, es decir, si se reduce la dosis de antraciclina la dosis de Cardioxane se debe reducir consecuentemente.

Modo de administración
El método de administración de Cardioxane es por vía intravenosa y por infusión 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
Hipersensibilidad conocida al dexrazoxane.
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 conteos de células en nadir pueden ser más bajos en pacientes tratados con dexrazoxane. Por lo tanto, es preciso llevar a cabo un control hematológico. La leucopenia y la trombocitopenia, por lo general, remiten rápidamente una vez concluido el tratamiento con Cardioxane.

Con dosis mayores de quimioterapia, en que la dosis de Cardioxane fue superior a 1000 mg/m², la mielosupresión puede aumentar significativamente.

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

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

En pacientes pediátricos, se han reportado segundas neoplasias malignas primarias, entre otras, la leucemia mieloide aguda (LMA) y el síndrome mielodisplásico (SMD), tanto en los grupos de dexrazoxane como en los de control en estudios clínicos. Aunque las segundas neoplasias malignas primarias fueron superiores en términos numéricos en el grupo de tratamiento con dexrazoxane en algunos estudios, no hubo diferencia estadística entre los grupos. En general, las tasas de segundas neoplasias malignas primarias en el grupo de dexrazoxane de los estudios pediátricos disponibles son parecidas a las determinadas para poblaciones pertinentes en otros estudios (datos históricos).

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

En la experiencia post-comercialización se ha reportado leucemia mieloide aguda en pacientes adultos con cáncer de mama (véase la sección Reacciones adversas). Basándose en los datos disponibles, no es posible determinar una relación causal.

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

En la mayoría de los estudios en adultos, no se han identificado diferencias significativas en la tasa de respuesta a la quimioterapia y la sobrevida global entre el grupo de dexrazoxane 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 doxorrubicina y dexrazoxane en comparación con pacientes tratados con doxorrubicina y placebo. En este estudio, la tasa de respuesta en el grupo de 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 una diferencia significativa en el tiempo hasta la progresión o la sobrevida global entre los pacientes que habían recibido dexrazoxane o placebo en este estudio.

En ningún estudio pediátrico se han informado diferencias en los desenlaces oncológicos (sobrevida libre de eventos) entre los grupos tratados con dexrazoxane y los tratados con antraciclina en monoterapia.

Pacientes con insuficiencia renal
El aclaramiento de dexrazoxane y sus metabolitos activos puede disminuir en pacientes con el aclaramiento de creatinina reducido. Por lo tanto, la dosis de Cardioxane debe reducirse 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 la función hepática se realicen antes y durante la administración de dexrazoxane 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 dexrazoxane debe reducirse en forma proporcional, manteniendo la proporción de 10:1 (véase la sección Posología y administración).

Pacientes con trastornos cardiacos
Se recomienda el monitoreo cardiaco habitual asociado con el tratamiento con doxorrubicina o epirrubicina.

No hay datos que respalden el uso del dexrazoxane en pacientes que hayan sufrido infarto de miocardio en los 12 últimos meses, insuficiencia cardiaca preexistente (incluso insuficiencia cardiaca clínica secundaria a un tratamiento con antraciclina), angina de pecho no controlada o valvulopatía cardiaca sintomática.

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

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en varones y mujeres
Debido a que el dexrazoxane es un agente citotóxico, tanto los hombres como las mujeres con actividad sexual deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento. Las mujeres y los hombres deben continuar el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento con dexrazoxane (véase la sección Mujeres con potencial fértil, embarazo, lactancia y fertilidad).

Pacientes de edad avanzada (de 65 años o mayores)
No hay ensayos clínicos que comparen la eficacia o seguridad del dexrazoxane en pacientes geriátricos y en pacientes más jóvenes. Sin embargo, en general, se precisa 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 cardiaca 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 la sección Reacciones adversas). Debe evaluarse cuidadosamente el antecedente de alergia a dexrazoxane antes de la administración (véase la 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 doxorrubicina (50 a 60 mg/m²) o epirrubicina (60 a 100 mg/m²) no afectó de manera significativa la farmacocinética de Cardioxane.

En los estudios, Cardioxane no afectó la farmacocinética de doxorrubicina. Existen evidencias limitadas derivadas de los estudios que sugieren que el aclaramiento de epirrubicina puede ser mayor cuando se ha administrado previamente dexrazoxane. Esto ocurrió con dosis altas de epirrubicina (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 exhaustivo de los parámetros hematológicos (véase la sección 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 podría reducir la absorción de la fenitoína y agravar las convulsiones. No se recomienda la administración de dexrazoxane 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 con actividad sexual, 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 finalizado el tratamiento con Cardioxane (véase la sección Advertencias y Precauciones especiales de uso).

Embarazo
No existen datos adecuados sobre el uso de dexrazoxane en mujeres embarazadas. Los estudios en animales revelaron efectos embriotóxicos y teratogénicos (véase la sección Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Cardioxane se usa con antraciclinas que se sabe que tienen propiedades citotóxicas, mutagénicas y embriotóxicas. Cardioxane no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia
No hay estudios en animales sobre la excreción del principio activo y/o sus metabolitos en la leche. No se sabe si Cardioxane y/o sus metabolitos se excretan a través de la leche materna. Debido a la posibilidad de causar reacciones adversas graves 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 dexrazoxane, los órganos blanco primarios son aquellos que exhiben división celular rápida: médula ósea, tejido linfoide, testículos y mucosa gastrointestinal. La administración de dexrazoxane 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 Cardioxane 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 dexrazoxane posee actividad mutagénica y genotóxica en estudios *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenicidad

No se ha investigado el potencial carcinogénico de dexrazoxane. Sin embargo, la administración prolongada de altas dosis de razoxano, la mezcla racémica de la cual dexrazoxane 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 (véase sección Mujeres con potencial fértil, embarazo, lactancia y fertilidad).

EFECTOS 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
Dexrazoxane se administra junto con la quimioterapia con antraciclina y, en consecuencia, las contribuciones relativas de antraciclina y Dexrazoxane 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 Dexrazoxane podrían sumarse a los de la quimioterapia (véase la sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

Lista de reacciones adversas de ensayos clínicos en forma de tabla
En la tabla a continuación se muestran las reacciones adversas medicamentosas reportadas en ensayos 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 antraciclinas en una dosis de Cardioxane/doxorrubicina de 20 a 1 o Cardioxane/epirrubicina 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 clase de órgano del sistema, las reacciones se clasifican en orden decreciente de frecuencia. 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): (≥1 / 10) muy frecuentes; (≥1 / 100 a <1/10) frecuentes; (≥1 / 1,000 a <1/100) poco frecuentes; (≥1 / 10,000 a <1 / 1,000) infrecuentes; (<1 / 10,000) muy infrecuentes

Tabla 1 – Reacciones Adversas medicamentosas de ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Infección, sepsis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia, leucopenia
Frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia, neutropenia febril, granulocitopenia, aplasia medular febril
Poco frecuentes	Aumento del recuento de eosinófilos, aumento del recuento de neutrófilos, aumento del recuento de plaquetas, aumento del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de monocitos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Parestesia, mareo, cefalea, neuropatía periférica
Poco frecuentes	Síncope
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo, infección del oído
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Flebitis
Poco frecuentes	Trombosis venosa, linfoedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, tos, faringitis, infecciones de las vías respiratorias
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, estomatitis
Frecuentes	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia
Poco frecuentes	Gingivitis, candidiasis oral
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aumento de transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Alopecia
Frecuentes	Alteración de las uñas, eritema
Poco frecuentes	Celulitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Astenia
Frecuentes	Inflamación de la mucosa, pirexia, fatiga, malestar, reacción en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, sensación de quemazón, eritema, prurito), edema
Poco frecuentes	Sed, Trombosis

Descripción de pacientes y tratamientos en ensayos clínicos (Tabla 1)
Características de los pacientes que recibieron quimioterapia y dexrazoxane (n=375)
- 76% de estos pacientes habían sido tratados por cáncer de mama y 24%, por una variedad de cánceres avanzados.
- El tratamiento con dexrazoxane consistió en una dosis media de 1.010 mg/m² (mediana: 1.000 mg/m²) en combinación con doxorrubicina o una dosis media de 941 mg/m² (mediana: 997 mg/m²) en combinación con epirrubicina.
- Quimioterapia recibida por pacientes tratados por cáncer de mama: 45% de los pacientes recibieron tratamiento combinado con doxorrubicina a 50 mg/m² (principalmente con 5-fluouracilo y ciclofosfamida); 17% con epirrubicina sola y 14% recibieron tratamiento combinado con epirrubicina a 60 o 90 mg/m² (principalmente con 5-fluouracilo y ciclofosfamida).

Características de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (n=157)
- Todos los pacientes recibieron tratamiento por cáncer de mama.
- Quimioterapia recibida: 43% de los pacientes recibieron tratamiento con un solo agente: epirrubicina 120 mg/m²; 33% con un tratamiento combinado con 50 mg/m² de doxorrubicina (principalmente con 5-fluouracilo y ciclofosfamida) y 24%, con tratamiento combinado con epirrubicina a 60 o 90 mg/m² (principalmente con 5-fluouracilo 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.

Tabla 2 Reacciones adicionales adversas al medicamento obtenidas de reportes espontáneos y la literatura médica

Reacciones adversas al medicamento	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	
Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	no conocida
Trastornos vasculares	
Embolismo	no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Embolismo pulmonar	no conocida

Perfil de seguridad a la dosis máxima tolerada
No se ha estudiado de manera específica la dosis máxima tolerada (DMT) de dexrazoxane cuando se administra en monoterapia mediante perfusión corta cada tres semanas para cardioprotección. En estudios de dexrazoxane como citotóxico, se demuestra que la DMT depende de la posología y del esquema de dosificación, y oscila entre los 3750 mg/m², cuando se administran perfusiones cortas en dosis divididas a lo largo de 3 días, y 7420 mg/m², cuando se administra semanalmente durante 4 semanas, con una limitación de la dosis derivada de la mielosupresión y de las irregularidades de los test de función hepática. La DMT es menor en pacientes que previamente han recibido grandes cantidades de fármacos de quimioterapia y en aquellos con inmunosupresión preexistente (por ej.: SIDA).

Las siguientes son reacciones adversas reportadas cuando Cardioxane se administró en dosis cercanas a la DMT: neutropenia, trombocitopenia, náusea, vómitos y aumento en los parámetros hepáticos. Otros efectos tóxicos fueron malestar, fiebre baja, aumento de la eliminación urinaria 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, así como en datos poscomercialización. 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 SOBREDOSIS ACUDIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O PONERSE EN CONTACTO CON EL C.I.A.T. (CENTRO DE INFORMACION Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO) Hospital de Clínicas, Teléfono 1722

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

Viales (vidrio marrón de tipo I) que contienen 500 mg de polvo, cerrados con un tapón (goma de clorobutilo) y una tapa (aluminio) con un cierre "flip-off" (polipropileno). 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 el 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 punto 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), 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.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PAÍS DE PROCEDENCIA: Bélgica.

ELABORADO POR:
Cenexi-Laboratories Thissen S.A., Rue de la Papyreé 2-4-6, Braine L'Alleud, Bélgica.

PARA:
CNX Therapeutics Limited, 3 Bunhill Row, Londres, EC1Y 8YZ, Reino Unido.

LUGAR ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO:
Cenexi-Laboratories Thissen S.A., Rue de la Papyreé 2-4-6, Braine L´Alleud, Bélgica.

LUGAR ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO:
Adium Pharma S.A., Ruta 8, km 17500, Zonamerica, Local 320, Montevideo, Uruguay.

IMPORTADO Y REPRESENTADO POR:
ADIUM PHARMA S.A., Zonamerica, Montevideo, Uruguay.

DISTRIBUCIÓN EXCLUSIVA:
ADIUM URUGUAY S.A.

Fecha de última revisión: 02/2023

Adium

CNX Therapeutics

341207C