

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CARDIOXANE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg****DEXRAZOXANO 500 mg**
Exclusivamente para Infusión Intravenosa

Industria Belga

Venta Bajo Receta Médica en establecimiento Tipo A

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 doxorubicina o epirrubicina en pacientes adultos con cáncer de mama avanzado y/o metastático que recibieron una dosis acumulativa anterior de 300 mg/m² de doxorubicina 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 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 ferodependiente, 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 Fe³⁺-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. Se han revisado los datos de los adultos tratados en 8 estudios clínicos randomizados: 780 pacientes recibieron dexrazoxano más quimioterapia y 789 recibieron sólo quimioterapia. La tasa de mortalidad del estudio fue superior con la combinación de dexrazoxano más quimioterapia (5,0%) que la de la quimioterapia sola (3,4%). La diferencia no fue estadísticamente significativa y no hubo una causa consistente aparente; sin embargo, no se puede descartar la contribución del dexrazoxano a la diferencia.

Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa a pacientes con cáncer, la farmacocinética del dexrazoxano 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 ± 15mg.h/l. A partir de ese momento, las concentraciones plasmáticas disminuyeron, con una semivida media de 2,2 ± 1,2 horas. El clearance de dexrazoxano total del cuerpo en adultos se calcula en 14,4 ± 1,6 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 es baja (2%) y el dexrazoxano 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 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 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) > 80 ml/min), la exposición fue dos veces superior a la de los sujetos con insuficiencia renal de moderada (AclCr de 30 a 50 ml/min) a grave (AclCr < 30 ml/min). Los modelos sugieren que podría lograrse una exposición equivalente (AUC_{0-inf}) si la dosificación se redujera en un 50 % en los sujetos con AclCr inferior a 40 ml/min en comparación con los sujetos de control (AclCr > 80 ml/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, con una dosis igual a 10 veces la dosis equivalente de doxorrubicina y 10 veces la dosis equivalente de epirubicina.

Por lo tanto, se recomienda que Cardioxane se administre a una dosis de 500 mg/m^2 cuando se utiliza la pauta de dosificación habitual de la doxorrubicina de 50 mg/m^2 o de 600 mg/m^2 cuando se utiliza la pauta de dosificación habitual de la epirubicina de 60 mg/m^2 .

Población pediátrica

Cardioxane está contraindicado en niños y adolescentes hasta 18 años de edad.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina $< 40 \text{ ml/min}$) la dosis de dexrazoxano debe reducirse un 50 % (ver sección Advertencias y Precauciones).

Insuficiencia hepática

La proporción de dosis debe mantenerse, 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 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

Niños y adolescentes de hasta 18 años de edad (ver advertencias y reacciones adversas)

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 (reacciones adversas). Los conteos de células en nadir pueden ser más bajos en pacientes tratados con dexrazoxano. 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/m^2 , 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.

En estudios clínicos, se han informado segundas neoplasias primarias, especialmente leucemia mieloide aguda (AML) y síndrome mielodisplásico (MDS), en pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin y leucemia linfoblástica aguda que reciben regímenes quimioterápicos que incluyen a varios citotóxicos (por ejemplo, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida) (ver reacciones adversas).

Se ha informado AML en pacientes adultos con cáncer de mama en el post-comercialización (ver reacciones adversas).

Muerte Temprana

En algunos estudios, se ha observado una incidencia mayor de muertes en grupos tratados con dexrazoxano más quimioterapia, comparados con los tratados sólo con quimioterapia. No puede descartarse la posibilidad de que el dexrazoxano sea un factor que contribuyente al desequilibrio (ver farmacología).

Interferencia con la quimioterapia

Se ha informado una disminución significativa en la tasa de respuesta del tumor en un estudio en pacientes con cáncer de mama avanzado tratados con doxorubicina y dexrazoxano comparado con pacientes tratados con doxorubicina y placebo. Dado que tanto el dexrazoxano como la doxorubicina son inhibidores de la topoisomerasa, es posible que el dexrazoxano interfiera en la eficacia contra el tumor de la doxorubicina. Por lo tanto, no se recomienda usar dexrazoxano en combinación con una terapia adyuvante del cáncer de mama o quimioterapia con intención curativa.

Pacientes con insuficiencia renal

El aclaramiento de dexrazoxano y sus metabolitos activos puede disminuir en pacientes con el aclaramiento de creatinina reducido. Por lo tanto, la dosis de Dexrazoxano 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 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 debe reducirse en forma proporcional, manteniendo la proporción de 10:1 (véase la sección Posología y administración).

Pacientes con trastornos cardíacos

Se recomienda el monitoreo cardíaco habitual asociado con el tratamiento con doxorubicina o epirrubicina.

No hay datos que respalden el uso del dexrazoxano en pacientes que hayan sufrido infarto de miocardio en los 12 últimos meses, insuficiencia cardíaca preexistente (incluso insuficiencia cardíaca clínica secundaria a un tratamiento con antraciclina), angina de pecho 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 con actividad sexual deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento. En los hombres, las medidas anticonceptivas deben continuarse durante por lo menos 3 meses después de la finalización del 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 ensayos clínicos que comparen la eficacia o seguridad del dexrazoxano 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 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 medicamentosas). Debe evaluarse cuidadosamente el antecedente de alergia a dexrazoxano o razoxano 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 aclaramiento 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 exhaustivo de los parámetros hematológicos durante los dos primeros ciclos de tratamiento (ver advertencias).

Cardiozoxane no debe mezclarse con ningún otro medicamento durante la perfusión.

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 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 con actividad sexual, deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento. En los hombres, las medidas anticonceptivas deben continuarse durante por lo menos 3 meses después de la finalización del tratamiento con dexrazoxano (véase la sección Advertencias y Precauciones).

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de dexrazoxano en mujeres embarazadas. Los estudios en animales revelaron efectos embriotóxicos y teratogénicos (ver 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 excreción del principio activo y/o sus metabolitos en la leche. No se sabe si Cardioxane se excreta 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 (ver 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 razoxano, 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

No hay datos sobre el efecto de Cardioxane en la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria. 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 podrían sumarse a los de la quimioterapia (véase la sección Advertencias y precauciones). Se informó mayor riesgo de desarrollo de segundas neoplasias malignas primarias, particularmente LMA.

Lista de reacciones adversas en forma de tabla

En la tabla que se presenta a continuación se detallan las reacciones medicamentosas informadas en estudios clínicos y del uso post-comercialización. Debido a la naturaleza espontánea de las notificaciones post-comercialización, estos acontecimientos se enumeran con la frecuencia “no conocida” si no estaban previamente identificados como reacciones de los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas están ordenadas en grupos de frecuencia, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Infección, sepsis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Poco frecuentes	Leucemia mieloide aguda
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 sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
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	Disminución de la fracción de eyección, taquicardia
Trastornos vasculares	

Frecuentes	Flebitis
Poco frecuentes	Trombosis venosa, linfoedema
Frecuencia no conocida	Embolismo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, tos, faringitis, infecciones de las vías respiratorias
Frecuencia no conocida	Embolismo pulmonar
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, trombosis), edema
Poco frecuentes	Sed

Datos de los ensayos clínicos

La tabla superior muestra las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y que tienen una posibilidad razonable de tener una relación causal con Dexrazoxano. Estos datos se obtienen a partir de ensayos clínicos en pacientes con cáncer en los que Dexrazoxano se usó en combinación con quimioterapia basada en antraciclinas, y en algunos casos se puede referir a un grupo control de pacientes recibiendo quimioterapia sola.

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

- 76% de estos pacientes habían sido 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% de los pacientes recibieron 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% de los pacientes recibieron tratamiento con un solo agente: epirubicina 120 mg/m²; 33% con un 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).

Descripción de determinadas reacciones adversas al fármaco

Segundos procesos malignos primarios

Se han observado leucemia mieloide aguda secundaria (AML) / síndrome mielodisplásico (MDS) en pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin o leucemia linfoblástica aguda que reciben dexrazoxano en combinación con quimioterapia (ver advertencias). Se ha informado AML en pacientes adultos con cáncer de mama en el post-marketing.

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 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 las 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 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.

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 ó 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 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 100 ml	50 ml 125 ml	200 ml 500 ml	2,9 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.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PAÍS DE PROCEDENCIA: Bélgica.

ELABORADO POR:

Cenexi-Laboratoires Thissen S.A., Rue de la Papyré 2-4-6, Braine L'Alleud, Bélgica.

PARA:

Clinigen Healthcare Limited. Pitcairn House, Crown Square, Centrum 100, Burton on Trent Staffordshire, DE142WW, Reino Unido.

ACONDICIONADO POR:

Adium Pharma S.A.; Ruta 8; km 17500, Zona América; local 320, 323, 325A 325B y 326; Montevideo, República Oriental del Uruguay.

DISTRIBUÍDO POR: LABORATORIO TECNOFARMA, Av. Pedro de Valdivia 1215 – Providencia, CHILE

Fecha de última revisión: Enero 2016