



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 0015

BUENOS AIRES, 03 ENE 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021430-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RAFFO S.A. representante en Argentina de NOVARTIS PHARMA AG., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DEXRAZOXANE RAFFO / DEXRAZOXANE, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 500 mg, aprobada por Certificado Nº 53.028.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **0015**

Que a fojas 79 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DEXRAZOXANE RAFFO / DEXRAZOXANE, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 500 mg, aprobada por Certificado Nº 53.028 y Disposición Nº 3164/06, propiedad de la firma LABORATORIOS RAFFO S.A. representante en Argentina de NOVARTIS PHARMA AG., cuyos textos constan de fojas 36 a 62.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3164/06 los prospectos autorizados por las fojas 36 a 44, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0015

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 53.028 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-021430-11-1

DISPOSICIÓN Nº

nc

0015


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9 S



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°....**0.0...1...5**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.028 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RAFFO S.A. representante en Argentina de NOVARTIS PHARMA AG., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DEXRAZOXANE RAFFO / DEXRAZOXANE,

Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 500 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3164/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002296-06-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1471/10.-	Prospectos de fs. 36 a 62, corresponde desglosar de fs. 36 a 44.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RAFFO S.A. representante en Argentina de NOVARTIS



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

PHARMA AG., Titular del Certificado de Autorización N° 53.028 en la Ciudad
de Buenos Aires, a los días, del mes de **03. ENE 2012**

Expediente N° 1-0047-0000-021430-11-1

DISPOSICIÓN N°

nc

0015


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





0015



PROYECTO DE PROSPECTO

DEXRAZOXANE RAFFO DEXRAZOXANE 500 mg INYECTABLE LIOFILIZADO Exclusivamente para Infusión Intravenosa

Industria Belga

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula Cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

Dexrazoxane 500.000 mg

Acción terapéutica

Código ATC V03A F02

Dexrazoxano Agentes desintoxicantes para tratamientos antineoplásicos

Acción farmacológica

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 ferropendientes, inducidos por la antraciclina, que actúan sobre el miocardio relativamente desprotegido. El dexrazoxano, análogo del EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), se hidroliza en las células cardíacas, 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 cardíaca 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.

Farmacocinética

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 volumen de distribución aparente es de 44,0 ± 3,9 l, hecho que sugiere que el dexrazoxane se distribuye principalmente en todo el volumen de agua corporal. El clearance de dexrazoxane total del cuerpo en adultos se calcula en 14,4 ± 1,6 l/h. Dexrazoxane Raffo y sus metabolitos se detectaron en el plasma y en

Versión: 15-09-11

Industria Belga
Laboratorios Raffo S.A.
adm. Enrique M. Cicciotti

APROBADO
LUIS A. GHIO
DNI 14.769.947

Página 1 de 9
LABORATORIOS RAFFO S.A.

MARIA LUISA PEREZ
APROBADA

la orina de los animales y de los seres humanos. La mayor parte de la dosis administrada se excreta principalmente a través de la orina como dexrazoxano sin transformar. La excreción urinaria total de dexrazoxano sin transformar oscila en torno del 40%. La unión del dexrazoxano con las proteínas plasmáticas es baja (2%) y no penetra en el líquido cefalorraquídeo de manera clínicamente significativa. La eliminación del principio activo puede ser menor en pacientes ancianos y pacientes con baja eliminación de creatinina. Los datos sobre las interacciones farmacocinéticas son limitados con agentes quimioterápicos que no sean doxorubicina, epirubicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracil y paclitaxel. No se han realizado estudios en pacientes geriátricos ni en enfermos hepáticos o renales.

Indicaciones

Prevención de la cardiotoxicidad crónica acumulativa causada por el uso de doxorubicina o epirubicina 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 epirubicina cuando es necesario un tratamiento adicional con antraciclinas.

Posología dosificación y modo de administración

Dexrazoxane Raffo 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 doxorubicina y 10 veces la dosis equivalente de epirubicina.

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

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (clearance de creatinina <40ml/min), la dosis de dexrazoxano debe reducirse al 50%.

Insuficiencia hepática: La proporción de la dosis debe mantenerse; es decir, si la dosis de antraciclina se reduce, la dosis de dexrazoxano debe reducirse consecuentemente.

Pacientes pediátricos: Cardioxine está contraindicado en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad

Contraindicaciones

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

Hipersensibilidad al dexrazoxano.

Lactancia.

Advertencias y precauciones especiales de uso

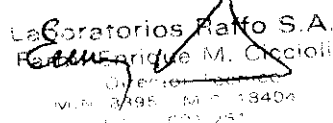
Se han notificado efectos mielosupresores con Dexrazoxane Raffo que pueden sumarse a los de la quimioterapia (reacciones adversas). Los conteos de células en nadir pueden ser más bajos en pacientes tratados con dexrazoxano. Por lo tanto, es preciso llevar a cabo un control hematológico. La leucopenia y la trombocitopenia, por lo general, remiten rápidamente una vez concluido el tratamiento con Dexrazoxane Raffo.

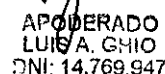
Con dosis mayores de quimioterapia, en que la dosis de Dexrazoxane Raffo fue superior a 1000 mg/m², la mielosupresión puede aumentar significativamente. Dado que el dexrazoxano es un agente citotóxico, con actividad inhibitoria de la topoisomerasa II, la combinación de dexrazoxano con quimioterapia puede aumentar el riesgo de una segunda enfermedad maligna primaria.

En ensayos clínicos, se han informado segundas enfermedades malignas primarias, especialmente leucemia mieloide aguda (AML) y síndrome mielodisplásico (MDS), en pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin y leucemia linfoblástica aguda que reciben regímenes

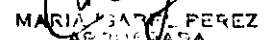
LAB. RAFFO S.A.

Versión: 15-09-11


 Laboratorios Raffo S.A.
 Enrique M. Ciccioli
 Director General
 C.I. 13404
 M. 395
 P. 251


 APODERADO
 LUIS A. GHIO
 DNI: 14.769.947

Página 2 de 9
LABORATORIOS RAFFO S.A.


 MARIA ISABEL PEREZ
 AP. BUENASA

0015



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-marketing (ver reacciones adversas).

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 contribuye al desequilibrio (ver farmacología).

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 destinadas como curativos.

La eliminación del dexrazoxano y sus metabolitos activos podría disminuir en pacientes con una clearance de creatinina reducida.

En ocasiones se ha observado disfunción hepática en pacientes tratados con Dexrazoxane Raffo.

Debe continuarse con el monitoreo estándar cardiaco asociado al 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 cardiaca preexistente (incluso insuficiencia cardiaca clínica secundaria a un tratamiento con antraciclina), angina de pecho incontrolada o valvulopatía cardiaca sintomática.

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

Dado que el dexrazoxano es un agente citotóxico, los hombres sexualmente activos deben continuar usando métodos anticonceptivos eficaces durante al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento con dexrazoxano.

Interacciones

Dexrazoxane Raffo puede aumentar la toxicidad hematológica inducida 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).

Los estudios de interacciones con el dexrazoxano son escasos. Los efectos en las enzimas CYP450 o los transportadores de fármacos no se han estudiado.

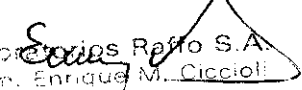
Dexrazoxane Raffo no debe mezclarse con ningún otro medicamento durante la perfusión.


Carcinogénesis mutagénesis teratogénesis y trastornos de la fertilidad

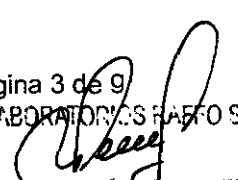
Los estudios preclínicos indican que, con la administración repetida de dexrazoxano, los órganos más afectados son los de rápida división celular: la médula ósea, el tejido linfático, los testículos y la mucosa gastrointestinal. La pauta de dosificación de Dexrazoxane Raffo es un factor básico en el grado de extensión de la toxicidad producida en el tejido. Se tolera mejor una única dosis alta que la misma dosis administrada varias veces al día. Se ha demostrado que el dexrazoxano posee efectos mutagénicos. No se ha investigado su potencial carcinogénico. Sin embargo, la administración prolongada de altas dosis de razoxano, la mezcla racémica de la que el dexrazoxano es el S (+)-enantiómetro, ha provocado la aparición de neoplasias secundarias (principalmente, de leucemia mieloide aguda). Los estudios de reproducción en animales revelan que el razoxano es embriotóxico para los ratones, ratas y

Lab. RAFFO S.A.

Versión: 15-09-11


 Laboratorios Raffo S.A.
 Farm. Enrique M. Ciccioli
 Director Técnico
 M. 3395 M. 218404
 C. 11000000


 APODERADO
 LUIS A. GHIO
 DNI: 14.769.947

Página 3 de 9
 LABORATORIOS RAFFO S.A.

 MARÍA L. F. PÉREZ
 APODERADA

0015



conejos, y teratogénico para las ratas y los ratones, a pesar de que se utilizó un programa de dosificación diferente del administrado a los humanos.

Embarazo y lactancia

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. Dexrazoxane Raffo no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Tanto los varones como las mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos seguros durante el tratamiento. Los hombres deben continuar con los anticonceptivos durante al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento con Dexrazoxane Raffo (ver advertencias).

No hay estudios en animales sobre la excreción del principio activo y/o sus metabolitos en la leche. No se sabe si Dexrazoxane Raffo se excreta a través de la leche materna. Debido a la posibilidad de causar reacciones adversas graves en los lactantes expuestos a Dexrazoxane Raffo, las madres deben abstenerse de amamantar durante el tratamiento con Dexrazoxane Raffo (ver contraindicaciones).

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No hay datos sobre el efecto de Dexrazoxane Raffo en la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Reacciones adversas

Con las dosis recomendadas para cardioprotección, Dexrazoxane Raffo, en combinación con antraciclinas, no aumentó la incidencia ni la gravedad de los signos clínicos de toxicidad de los regímenes con antraciclina, con la excepción de los efectos hematológicos que se informan con más frecuencia; más a menudo, éstos son neutropenia, que puede ser severa y a veces seria. En casos muy raros, pueden asociarse a trombocitopenia y/o anemia o incluso aplasia medular. No queda clara la contribución relativa de Dexrazoxane Raffo y los agentes quimioterápicos.

Las reacciones adversas más frecuentes (las que se producen en más del 10% de los pacientes) informadas en los estudios clínicos de quimioterapia con antraciclina en monoterapia o en combinación con Dexrazoxane Raffo son trastornos gastrointestinales, trastornos de la sangre y del sistema linfático, trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (ver cuadro de reacciones adversas a continuación).

Otros efectos no deseados informados durante el uso de Dexrazoxane Raffo

Infecciones: infecciones de las vías respiratorias superiores y pulmonares, septicemia.

Trastornos del sistema inmunitario: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad.

En algunos pacientes tratados con Dexrazoxane Raffo y antraciclinas se han observado reacción anafiláctica que incluye, sin limitarse, angiodema, edema facial, edema nasal, edema laríngeo, prurito generalizado, eritema macular, disnea, tos, broncospasmo, hipotensión, estado asmático, hipoxia, trastorno/molestia respiratorios, estridor y shock/pérdida de conciencia. Antes de la administración, deben analizarse con cuidado las predisposiciones alérgicas al dexrazoxano, al razoxano y/o a las antraciclinas.

Trastornos vasculares: Enfermedad tromboembólica venosa (flebitis, embolia pulmonar).

Trastornos generales y afección en el sitio de administración: reacciones en el sitio de administración/inyección (dolor, hinchazón/edema, sensación de quemazón, eritema, prurito, necrosis cutánea y extravasado) y flebitis.

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas: segundas enfermedades primarias

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.

Lab. RAFFO S.A.

Versión: 15-09-11

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Ciccolini
Unidad: México
M.N. 8398 - C.F. 18404
C.P. 0671297

APODERADO
LUIS A. GHIO
CNI: 14.789.947

Página 4 de 9
LABORATORIOS RAFFO S.A.

MARIA LUCY PEREZ
APODERADA



Reacciones adversas observadas en estudios clínicos

Los siguientes datos (véase el cuadro a continuación) son reacciones adversas observadas en más del 1% de los 375 pacientes que recibieron quimioterapia en combinación con Dexrazoxane Raffo durante los estudios clínicos y en 157 pacientes que recibieron quimioterapia sola. En la rama de combinación, se considera que las reacciones adversas están relacionadas a las antraciclinas o Dexrazoxane Raffo y no específicamente a Dexrazoxane Raffo.

Pacientes y tratamientos

Pacientes que recibieron quimioterapia y Dexrazoxane Raffo (n=375):

- De éstos, el 76% fue tratado de cáncer de mama y el 24% de una variedad de cánceres avanzados.
- Tratamiento con Dexrazoxane Raffo: una dosis media de 1010 mg/m² (mediana: 1000 mg/m²) en combinación con doxorrubicina y una dosis media de 941 mg/m² (mediana: 997 mg/m²) en combinación con epirrubicina.
- Tratamiento de quimioterapia recibido por pacientes tratados de cáncer de mama: el 45% de tratamiento de combinación con 50 mg/m² de doxorrubicina (principalmente con 5-fluorouracil y ciclofosfamida); el 17% con epirrubicina sola; el 14% de tratamiento de combinación con 60 ó 90 mg/m² de epirrubicina (principalmente con 5-fluorouracil y ciclofosfamida).

Pacientes que reciben sólo quimioterapia (n=157)

Todos fueron tratados de cáncer de mama

Tratamiento con quimioterapia recibido: el 43% de epirrubicina en monoterapia con 120 mg/m²; el 33% de terapia de combinación con 50 mg/m² de doxorrubicina (principalmente con 5-fluorouracil y ciclofosfamida); el 24% de tratamiento de combinación con epirrubicina con 60 ó 90 mg/m² (principalmente con 5-fluorouracil y ciclofosfamida).

Reacciones adversas frecuentes en >1% de los pacientes que reciben quimioterapia sola o en combinación con Dexrazoxane Raffo

Reacciones adversas	Quimioterapia Dexrazoxane Raffo n = 375	y	Quimioterapia sola n= 157
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	14%		18%
Leucopenia	18%		24%
Neutropenia	9%		20%
Neutropenia febril	4%		8%
Trombocitopenia	5%		8%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Anorexia	2%		4%
Trastornos del sistema nervioso			
Parestesia	2%		4%
Trastornos oculares			
Conjuntivitis	1%		3%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disnea	2%		3%
Trastornos gastrointestinales			

Lab. RAFFO S.A.

Versión: 15-09-11.

Laboratorios Raffo S.A.

Parque Parque M. Ciccioli

Edificio Edificio

19100000 / P. 19100000

APODERADO
LUIA A. OHIO
DNI: 14.788.947

Página 5 de 9

LABORATORIOS RAFFO S.A.

MARIA ISABEL PEREZ
APODERADA

Reacciones adversas	Quimioterapia Dexrazoxane Raffo n = 375	y	Quimioterapia sola n= 157
Náusea	50%		54%
Estomatitis	16%		34%
Vómitos	51%		38%
Constipación	4%		10%
Diarrea	9%		17%
Dolor abdominal	2%		4%
Dolor abdominal, superior	1%		2%
Dispepsia	1%		3%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	72%		75%
Trastorno de las uñas	2%		3%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			
Astenia	13%		27%
Inflamación de la mucosa	3%		14%
Pirexia	9%		13%
Fatiga	4%		9%
Malestar	8%		1%
Pruebas de investigación			
Disminución en la fracción de eyección	3%		10%

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 Dexrazoxane Raffo 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.

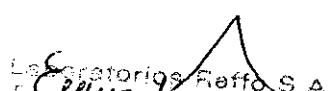
Sobredosis y tratamiento


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

LAB. RAFFO S.A.

Versión: 15-09-11


 Laboratorios Raffo S.A.
 Calle Enrique M. Ciccioli
 Director Médico
 M.N. 3395, M.C. 18404
 T.F. 1541 943


 APODERADO
 LUISA GHIO
 DNI: 14.769.947

Página 6 de 9

LABORATORIOS RAFFO S.A.


 MARÍA INÉS PÉREZ



Carcinogénesis mutagénesis teratogénesis y trastornos de la fertilidad

Los estudios preclínicos indican que, con la administración repetida de dexrazoxano, los órganos más afectados son los de rápida división celular: la médula ósea, el tejido linfático, los testículos y la mucosa gastrointestinal. La pauta de dosificación de Dexrazoxane Raffo es un factor básico en el grado de extensión de la toxicidad producida en el tejido. Se tolera mejor una única dosis alta que la misma dosis administrada varias veces al día. Se ha demostrado que el dexrazoxano posee efectos mutagénicos. No se ha investigado su potencial carcinogénico. Sin embargo, la administración prolongada de altas dosis de razoxano, la mezcla racémica de la que el dexrazoxano es el S (+)-enantiómetro, ha provocado la aparición de neoplasias secundarias (principalmente, de leucemia mieloide aguda). Los estudios de reproducción en animales revelan que el razoxano es embriotóxico para los ratones, ratas y conejos, y teratogénico para las ratas y los ratones, a pesar de que se utilizó un programa de dosificación diferente del administrado a los humanos.

Incompatibilidades

No se sabe si existen incompatibilidades con otros productos medicinales o materiales. Sin embargo, Dexrazoxane Raffo no debe mezclarse con otros medicamentos durante la perfusión, a no ser los diluyentes mencionados en la sección 6.6.

Período de validez

Antes de abrir:

3 años

Tras la reconstitución y dilución:

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

Desde el punto de vista microbiológico, Dexrazoxane Raffo 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: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Presentaciones

Los viales (vidrio marrón de tipo I), que contienen 500 mg de polvo, están cerrados con un tapón de goma clorobutílica y una cápsula de aluminio con una banda precortada. 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 Dexrazoxane Raffo. 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 Dexrazoxane Raffo. Si Dexrazoxane

Versión: 15-09-11

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Ciccioli
Calle 14 de Septiembre
M.N. 3395 - M.B. 18406
Tel. 0054 91 422 2222

Lab. RAFFO S.A.

APODERADO
LUIS A. GHIO
DNI: 14.769.947

Página 7 de 9

LABORATORIOS RAFFO S.A.

MARIA ISABEL PEREZ

0015



Raffo 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 Dexrazoxane Raffo

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 Dexrazoxane Raffo

Para evitar el riesgo de tromboflebitis en el punto de inyección, es preciso diluir Dexrazoxane Raffo 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 Dexrazoxane Raffo 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 Dexrazoxane Raffo. 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 DEXRAZOXANE RAFFO reconstituido	Volumen final de 1 vial	Volumen final de 4 viales	pH (aproximado)
Ringer lactato	25 ml 100 ml	50 ml 125 ml	200 ml 500 ml	2,2 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 Dexrazoxane Raffo 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 Dexrazoxane Raffo), en función del estado hemodinámico del paciente.

Dexrazoxane Raffo 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. Dexrazoxane Raffo 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 Dexrazoxane Raffo.

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

Lab. RAFFO S.A.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 53.028**

Versión: 15-09-11

Laboratorios Raffo S.A.
Barr. Enrique M. Andión
Calle 15 de Septiembre 18406
Montevideo, Uruguay

APODERADO
LUSA. GHIO
DNI 14.769.947

Página 8 de 9
LABORATORIOS RAFFO S.A.
MARIA ISABEL PEREZ
APODERADA

0015



Elaborado: Rue De La Papyréé 4-6, Braine L'Alleud, Bélgica (THISEN LABORATOIRES SA/NV).

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

Laboratorios Raffo S.A. (Representante en Argentina de NOVARTIS PHARMA AG)

Agustín Alvarez N° 4147, Villa Martelli, Partido de Vicente Lopez, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: Dr. Enrique Miguel Ciccioli, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 15/09/2011

Versión: 15-09-11

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Ciccioli
Director Técnico
M. 3122 - P. 18404
15/09/2011

Lab. RAFFO S.A.

APODERADO
LUIS A. GHIO
DNI 14.769.947

Página 9 de 9
LABORATORIOS RAFFO S.A.

MARIA INES PEREZ
APODERADA