



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 4689

BUENOS AIRES, 19 JUL 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005453-13-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., representante en el país de NOVARTIS PHARMA AG., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y la información para el paciente, para la Especialidad Medicinal denominada DEXRAZOXANE RAFFO / DEXRAZOXANE, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 500 mg; aprobada por Certificado N° 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 N°: 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

MGA



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **4 6 8 9**

Que a fojas 232 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 y la información para el paciente, presentado para la Especialidad Medicinal denominada DEXRAZOXANE RAFFO / DEXRAZOXANE, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 500 mg, aprobada por Certificado N° 53.028 y Disposición N° 3164/06, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., representante en el país de NOVARTIS PHARMA AG., cuyos textos constan de fojas 106 a 141, para los prospectos y de fojas 206 a 223, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3164/06 los prospectos autorizados por las fojas 106 a 117 y la información para el paciente de fojas 206 a 211, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 4689

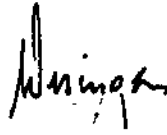
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.028 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005453-13-5

DISPOSICIÓN N° 4689

js


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

Mon.
✓



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....~~468~~9... 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 MONTE VERDE S.A., representante en el país 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 de Información para el paciente	- Anexo de Disposición N° 0015/12.-	Prospectos de fs. 106 a 141, corresponde desglosar de fs. 106 a 117. Información para el paciente de fs. 206 a 223, corresponde desglosar de fs. 206 a 211.-

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

1079
R



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A., representante en el país de NOVARTIS PHARMA AG., Titular del Certificado de Autorización N° 53.028 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....

19 JUL 2013

Expediente N° 1-0047-0000-005453-13-5

DISPOSICIÓN N° 4689

js


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



4689



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

Dexrazoxane . Agentes desintoxicantes para tratamientos antineoplásicos

Acción farmacológica

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 dependiente observada durante la administración de las antraciclinas se debe al estrés oxidativo de radicales libres ferredpendiente, inducidos por la antraciclina, que actúan sobre el miocardio relativamente desprotegido. El dexrazoxane, análogo del EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), se hidroliza en las células cardíacas, 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 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 dexrazoxane a medida que aumenta la dosis acumulada de antraciclina.

El dexrazoxane 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 dexrazoxane más quimioterapia y 789 recibieron sólo quimioterapia. La tasa de mortandad del estudio fue superior con la combinación de dexrazoxane 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 dexrazoxane a la diferencia.

Farmacocinética

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 ± 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.

Fecha de última revisión: mar2013
 2011-PSBGLC-0462-s

MUNTE VERBE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

MUNTE VERBE S.A.
 FABIAN H. DE DIOS
 Co. Director Técnico
 Mat. Nac. 14178 - Mat. P. 14178
 D.N.I. 17.232.465

Página 1 de 12



Distribución

El volumen de distribución aparente es de $44,0 \pm 3,9$ 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.

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.

Posología ,dosificación y modo de administración

Dexrazoxane 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 epirrubicina.

Por lo tanto, se recomienda que Dexrazoxane 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 epirrubicina de 60 mg/m².

Poblaciones Especiales:

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

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática, se debe mantener la proporción de dosificación de 10:1 entre dexrazoxane/antraciclina. La proporción de la dosis debe mantenerse; es decir, si la dosis de antraciclina se reduce, la dosis de dexrazoxane debe reducirse consecuentemente.

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

Pacientes geriátricos(de 65 años o mayores)

No se han realizado estudios clínicos que compararan la eficacia o la seguridad de dexrazoxane en pacientes geriátricos con pacientes más jóvenes. Sin embargo, en general, se requiere precaución al tratar a pacientes mayores debido a la mayor frecuencia de utilización de otros productos medicinales, tasas más elevadas de enfermedades concomitantes y posible disminución de las funciones hepática, renal o cardíaca.

El método de administración de dexrazoxane 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)

Fecha de última revisión: mar2013
2011-PSBGLC-0462-s

MUNTE VERDE S.
Ma. del Carmen Mastandrea,
APODERADA

MUNTE VERDE S.
FABIAN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

Página 2 de 12

MOA
2

Hipersensibilidad conocida al dexrazoxane.

Lactancia.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Se han notificado efectos mielosupresores con Dexrazoxane que pueden sumarse a los de la quimioterapia (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 Dexrazoxane.

Con dosis mayores de quimioterapia, en que la dosis de Dexrazoxane 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.

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-marketing (ver reacciones adversas).

Muerte Prematura

La muerte prematura se define como toda muerte producida durante el tratamiento con dexrazoxane o hasta 28 días después de la última administración de la medicación en estudio. En algunos estudios, se ha observado una incidencia mayor de muertes en grupos tratados con dexrazoxane más quimioterapia, comparados con los tratados sólo con quimioterapia. No puede descartarse la posibilidad de que el dexrazoxane sea un factor que contribuyente al desequilibrio (ver farmacología).

Interferencia con la quimioterapia

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

Pacientes con insuficiencia renal

La depuración renal de dexrazoxane y de sus metabolitos activos de anillo abierto puede estar disminuida en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, la dosis de Dexrazoxane debe reducirse un 50% en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina <40 ml/min) (véase la sección Posología y administración)



Pacientes con insuficiencia hepática

La dosis de antraciclina 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).

Trastornos cardíacos

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

No hay datos que respalden el uso del dexrazoxane 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 incontrolada o valvulopatía cardíaca sintomática.

Tromboembolismo

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

Mujeres con potencial fértil / Anticoncepción en hombres 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. En los hombres, las medidas anticonceptivas deben continuarse durante por lo menos 3 meses después de la finalización del tratamiento con dexrazoxane (véase la sección Mujeres con potencial fértil, embarazo, lactancia y fertilidad).

Reacción anafiláctica

Se observaron reacciones anafilácticas, incluyendo angioedema, reacciones cutáneas, broncoespasmo, distrés respiratorio, hipotensión y pérdida de conciencia en pacientes tratados con Dexrazoxane y antraciclina (véase sección Reacciones adversas medicamentosas). Debe evaluarse cuidadosamente el antecedente de alergia a dexrazoxane o razoxano antes de la administración (véase sección Contraindicaciones).

Interacciones

Dexrazoxane 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 (60 a 900 mg/m²) o epirubicina (60 a 100 mg/m²) no afectó de manera significativa la farmacocinética de dexrazoxane.

Dexrazoxane no afectó la farmacocinética de doxorubicina, epirubicina, etopósido y paclitaxel. Dexrazoxane 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).

Dexrazoxane 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 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 Dexrazoxane es



un factor primario en el grado de toxicidad tisular producida. Una dosis única elevada se tolera mejor que la dosis administrada varias veces por día [5].

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).

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de dexrazoxane 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 debe usarse durante el embarazo solamente si el beneficio esperado supera al riesgo potencial sobre el feto.

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 (ver advertencias).

Lactancia

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

Mujeres con potencial fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Tanto los hombres como las mujeres con actividad sexual y en tratamiento con dexrazoxane 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 dexrazoxane (véase la sección Advertencias y Precauciones)

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

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

MONTE VERDE S.A.
FACIAN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

Reacciones adversas

Estudios clínicos

Hasta la fecha, las evidencias de los estudios clínicos sugieren un beneficio cardioprotector creciente con dexrazoxane a medida que aumenta la dosis acumulativa de antraciclina. Sin embargo, el dexrazoxane no protege contra las toxicidades no cardíacas inducidas por antraciclina.

La mayoría de los estudios clínicos controlados se llevaron a cabo en pacientes con cáncer de mama avanzado. Se revisaron los datos de adultos tratados en ocho estudios clínicos controlados aleatorizados; 905 pacientes recibieron dexrazoxane más quimioterapia y 751 recibieron quimioterapia sola. Estos estudios incluyen datos de informes de estudios clínicos en la bibliografía publicada. Aunque se dispone de datos de eficacia detallados de estos informes de la bibliografía, no hay datos de seguridad detallados en profundidad. En consecuencia, la discusión de RAM (véase sección Reacciones adversas medicamentosas) no incluye RAM de estos estudios

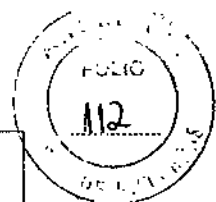
Dexrazoxane se administra junto con la quimioterapia con antraciclina y, en consecuencia, las contribuciones relativas de antraciclina y Dexrazoxane al perfil de reacciones adversas podrían ser poco claras. Las reacciones adversas más frecuentes son reacciones hematológicas y gastroenterológicas, principalmente 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). Se informó mayor riesgo de desarrollo de segundas neoplasias malignas primarias, particularmente LMA

En la tabla que se presenta a continuación se detallan las reacciones medicamentosas informadas en estudios clínicos y con una posibilidad razonable de relación causal con Dexrazoxane (Tabla-1). Estos son datos integrados provenientes de ocho estudios clínicos en pacientes adultos con cáncer en quienes se utilizó Dexrazoxane en combinación con quimioterapia basada en antraciclina en una dosis de 20:1 para Dexrazoxane: doxorubicina o de 10:1 para Dexrazoxane: epirubicina. La Tabla-1 muestra datos derivados del comparador provenientes de aquellos estudios en los cuales es posible referirse a un grupo de pacientes de control tratados con quimioterapia sola. Se enumeran las reacciones producidas frecuentemente o muy frecuentemente en los estudios, independientemente de su mayor o menor frecuencia en el grupo de tratamiento con Dexrazoxane o en el de control, siempre que la relación causal entre Dexrazoxane y el evento adverso fuera al menos una posibilidad razonable. Las reacciones adversas medicamentosas se enumeran por clase de sistema orgánico de MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones se clasifican por frecuencia, presentando las más frecuentes en primer término. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas medicamentosas se presentan por orden decreciente de seriedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa medicamentosas se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$).

Tabla -1 Reacciones adversas medicamentosas de estudios clínicos

Reacciones adversas medicamentosas	Fármaco	Comparador	Categoría de frecuencia
	Dexrazoxane y quimioterapia N= 375	Quimioterapia sola N = 157	
Infecciones e infestaciones			
Sepsis	0,5%	0	infrecuente
Infección	0,8%	0	infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Leucopenia	18%	24%	muy frecuente

0339



Reacciones adversas medicamentosas	Fármaco	Comparador	Categoría de frecuencia
	Dexrazoxane y quimioterapia N= 375	Quimioterapia sola N = 157	
Anemia	14%	18%	muy frecuente
Aplasia de médula ósea febril	1,1 %	0,6%	frecuente
Neutropenia febril	4%	8%	frecuente
Neutropenia	9%	20%	frecuente
Trombocitopenia	5%	8%	frecuente
Granulocitopenia	1,1%	0	frecuente
Recuento de leucocitos disminuido	1,1%	0,6%	frecuente
Recuento de linfocitos disminuido	0,8%	0	infrecuente
Recuento de monocitos disminuido	0,5%	0	infrecuente
Recuento de eosinófilos aumentado	0,5%	0	infrecuente
Recuento de leucocitos aumentado	0,5%	0	infrecuente
Recuento de neutrófilos aumentado	0,5%	0	infrecuente
Recuento de plaquetas aumentado	0,5%	0	infrecuente
Trastornos metabólicos y nutricionales			
Anorexia	2%	4%	frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía periférica ¹	1,3%	0,6%	frecuente
Parestesia	2%	4%	frecuente
Mareos	1,1%	0,6%	frecuente
Cefalea	1,1%	4%	frecuente
Síncope	0,5%	0	infrecuente
Trastornos auditivos y laberínticos			
Infección del oído	0,8%	0	infrecuente
Vértigo	0,8%	0	infrecuente
Trastornos cardíacos			
Fracción de eyección disminuida	3%	10%	frecuente
Taquicardia	1,1%	0,6%	frecuente
Trastornos vasculares			
Flebitis	7%	2%	frecuente
Trombosis venosa	0,8%	0	infrecuente
Linfedema	0,5%	0	infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disnea	2%	3%	frecuente
Faringitis	1,3%	0,6%	frecuente
Infección del tracto respiratorio ²	1,3%	1,3%	frecuente
Tos	1,3%	3%	frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Estomatitis	16%	34%	muy frecuente
Vómitos	51%	38%	muy frecuente
Náuseas	50%	54%	muy frecuente
Diarrea	9%	17%	frecuente

MOA
2

Fecha de última revisión: mar2013
2011-PSBGLC-0462-s

MONTE VENUE S.A. **Página 7 de 12**
 MONTE VENUE S.A. FARMACIA DE DIOS
 Co. Director Técnico
 Ma. del Carmen Mastanga
 APODERADA
 Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
 D.N.I. 17.232.465

Reacciones adversas medicamentosas	Fármaco	Comparador	Categoría de frecuencia
	Dexrazoxane y quimioterapia N= 375	Quimioterapia sola N = 157	
Dolor abdominal	2%	4%	frecuente
Dispepsia	1,1%	3%	frecuente
Estreñimiento	4%	10%	frecuente
Gingivitis	0,5%	0	infrecuente
Candidiasis oral	0,5%	0	infrecuente
Trastornos hepatobiliares			
Transaminasas aumentadas ³	1,3%	1,3%	frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			
Alopecia	72%	75%	muy frecuente
Trastorno ungueal	2%	3%	frecuente
Eritema	1,1%	0,6%	frecuente
Celulitis	0,5%	0	infrecuente
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración			
Astenia ⁴	13%	27%	muy frecuente
Inflamación de mucosas	3%	14%	frecuente
Pirexia	9%	13%	frecuente
Malestar	8%	1%	frecuente
Dolor en el sitio de inyección	8%	1,2%	frecuente
Reacción en el sitio de inyección	1,3%	0	frecuente
Edema ⁵	2,1%	1,3%	frecuente
Fatiga	4%	9%	frecuente
Trombosis en el sitio de inyección	0,5%	0	muy frecuente
Sed	0,5%	0	muy frecuente
¹⁾ neuropatía periférica incluye los términos: neuropatía periférica SAI, neuropatía periférica sensitiva ²⁾ infección del tracto respiratorio incluye los términos: infección del tracto respiratorio SAI, infección del tracto respiratorio inferior SAI, infección pulmonar SAI ³⁾ transaminasas aumentadas incluye los términos: alanina aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, gamma-glutamyltransferasa aumentada, transaminasas aumentadas ⁴⁾ astenia incluye también el término debilidad ⁵⁾ edema incluye los términos: edema SAI, edema periférico			

Descripción de pacientes y tratamientos

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 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).

Reacciones adversas medicamentosas de informes espontáneos y casos de la bibliografía (frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas medicamentosas adicionales se informaron en la experiencia post-comercialización con Dexrazoxane a través de reportes espontáneos de casos y de casos de la bibliografía. Debido a que estas reacciones son comunicadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible calcular de manera confiable su frecuencia, la que, por lo tanto, se califica como desconocida. Las reacciones adversas medicamentosas se enumeran de acuerdo con las clases de sistemas orgánicos de MedDRA. En cada clase de sistema orgánico, las RAM se presentan en orden de seriedad decreciente.

Tabla-2 Reacciones adversas adicionales de reportes espontáneos y de la bibliografía (frecuencia desconocida)

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas

Leucemia mielóide aguda (LMA) [2,3]

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción anafiláctica, hipersensibilidad [3,4]

Trastornos vasculares

Embolia [3]

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Embolia pulmonar [3]

Descripción de reacciones adversas medicamentosas seleccionadas

Reacción anafiláctica

Se observaron reacciones anafilácticas, incluyendo las siguientes manifestaciones, aunque sin limitarse a ellas: angioedema, edema facial, edema nasal, edema laríngeo, prurito generalizado, eritema macular, disnea, tos, broncoespasmo, hipotensión, estado asmático, hipoxia, distrés/molestias respiratorias, estridor, choque/pérdida de conciencia en algunos pacientes tratados con Dexrazoxane y antraciclinas. Se debe considerar cuidadosamente la predisposición alérgica a dexrazoxane, razoxano y/o antraciclinas antes de su administración (véase sección Contraindicaciones).

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas: segundas enfermedades primarias

Se han observado leucemia mielóide aguda secundaria (AML) / síndrome mielodisplásico (MDS) en pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin o leucemia linfoblástica aguda que reciben dexrazoxane 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 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

100.000 g



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 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 ENVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIS CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011)4654-6648/4658-7777
Optativamente otros centros de Intoxicaciones.**

Carcinogénesis mutagénesis teratogénesis y trastornos de la fertilidad

Los estudios preclínicos indican que, con la administración repetida de dexrazoxane, 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 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 dexrazoxane 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 dexrazoxane 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 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 Dexrazoxane reconstituido y diluido es de 4 horas a 25°C.

MOA
2.

Fecha de última revisión: mar2013
2011-PSBGLC-0462-s

MONTE VERDE S.A.
FARM. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17921
D.N.I. 17.232.465
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA
Página 10 de 12



Desde el punto de vista microbiológico, Dexrazoxane 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. 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. Si Dexrazoxane 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

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

Para evitar el riesgo de tromboflebitis en el punto de inyección, es preciso diluir Dexrazoxane 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 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. 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 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

HOA



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 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), en función del estado hemodinámico del paciente.

Dexrazoxane 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 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.

Para más información, llame al Departamento Científico: Tel.(011) 4509-7100.

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.

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

Elaborado: Rue De La Papyréé 4-6, Braine L'Alleud, Bélgica (THISSEN 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.

Monte Verde S.A.

Ruta Nacional N° 40 entre calles 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Pcia. de San Juan

Director Técnico: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: mar2013

MONTE VERDE S.A.
FABIAN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

4689



**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

Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de comenzar a tomar este medicamento

Conserve este prospecto. Es posible que necesite leerlo otra vez.

Si tiene más preguntas, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento fue recetado solo para usted. No se lo de a nadie más ni lo utilice para ninguna otra enfermedad.

Si cualquiera de los efectos colaterales lo afecta gravemente, o si nota cualquier efecto colateral no enumerado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto

- 1 Qué es Dexrazoxane Raffo y para qué se utiliza
- 2 Antes de recibir Dexrazoxane Raffo
- 3 Cómo se utiliza Dexrazoxane Raffo
- 4 Posibles efectos colaterales
- 5 Conservación de Dexrazoxane Raffo
- 6 Información adicional
- 7 Sobredosificación y tratamiento

1 Qué es Dexrazoxane Raffo y para qué se utiliza

Qué es Dexrazoxane Raffo

Dexrazoxane Raffo contiene una sustancia llamada dexrazoxane. Esta sustancia pertenece a un grupo de medicamentos que protege el corazón (medicamentos cardioprotectores).

Para qué se utiliza Dexrazoxane Raffo

Dexrazoxane Raffo es utilizado para prevenir el daño cardíaco cuando se usan medicamentos anticancerígenos (de la familia de los medicamentos antraciclínicos) llamados doxorubicina o epirubicina durante el tratamiento del cáncer de mama en adultos.

Cómo funciona Dexrazoxane Raffo

No están completamente establecidos los mecanismos por medio de los cuales actúa Dexrazoxane Raffo. Se ha sugerido que Dexrazoxane Raffo se une a los iones metálicos en los músculos cardíacos y por consiguiente previene el daño cardíaco que podría surgir con el tratamiento con antraciclínicos.

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandre:
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Monitoreo durante el tratamiento con Dexrazoxane Raffo

- Su médico puede realizar pruebas antes y durante el tratamiento con Dexrazoxane Raffo para ver qué tan bien está funcionando el tratamiento y para verificar la función de algunos órganos, tales como el corazón, riñones o hígado.
- Su médico puede realizar análisis de sangre durante el tratamiento con Dexrazoxane Raffo para monitorear la función de la médula ósea. Si está recibiendo tratamiento para el cáncer de dosis alta (por ej., quimioterapia o radiación) y también está siendo tratado con dosis altas de Dexrazoxane Raffo, la función de la médula ósea puede verse reducida. Esto puede afectar la producción de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona Dexrazoxane Raffo o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico.

2 Antes de recibir Dexrazoxane Raffo

No debe recibir Dexrazoxane Raffo

- Si es menor de 18 años de edad.
- Si es alérgico (hipersensible) a dexrazoxane.
- Si está amamantando (ver también "Embarazo y lactancia").

Si cualquiera de estos aplica para usted, informe a su médico. No debe recibir Dexrazoxane Raffo.

Si cree que puede ser alérgico, pida asesoramiento a su médico.

Antes de recibir Dexrazoxane Raffo, informe a su médico:

- Si tiene o ha tenido problemas hepáticos o renales.
- Si tiene o ha tenido un ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, dolor de pecho no controlado y problemas con las válvulas cardíacas.
- Si está embarazada o planea quedar embarazada (ver también "Embarazo y lactancia").
- Si es alérgico a dexrazoxane o razoxane.

Si cualquiera de estos aplica para usted, informe a su médico antes de recibir Dexrazoxane Raffo.

Si experimenta:

- Debilidad, infecciones frecuentes, fiebre, dolor de garganta, moretones y hemorragia inesperados durante el tratamiento con Dexrazoxane Raffo.
- Una sensación de entumecimiento u hormigueo en dedos de pies y manos durante el tratamiento con Dexrazoxane Raffo.
- Hinchazón generalizada durante el tratamiento con Dexrazoxane Raffo.
- Pérdida súbita de la conciencia.
- Hinchazón, enrojecimiento de una vena o dolor en una parte del cuerpo.
- Aparición súbita de falta de aliento, tos con sangre, dolor de pecho, desmayos, frecuencia cardíaca rápida, coloración azulada de la piel.
- Reacciones alérgicas incluida disnea o dificultad para respirar, sibilancias o tos, sensación de vértigo, mareos, cambios de los niveles de conciencia, hipotensión, con o sin picazón leve generalizada, enrojecimiento de la piel, hinchazón facial/de la garganta, coloración azulada de labios, lengua o piel.

Si padece:

- Cáncer de las células sanguíneas.
- Si manifiesta síntomas de infecciones tales como fiebre, dolor de pecho, frecuencia cardíaca elevada/aumentada, falta de aliento o respiración rápida.

Si tiene cualquiera de estos síntomas, informe a su médico de inmediato.

MOA
2



Debe tener en cuenta que:

- Dexrazoxane Raffo puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de las células sanguíneas.
- La combinación de Dexrazoxane Raffo con su tratamiento para el cáncer puede aumentar el riesgo de coágulos de sangre.
- Si el polvo o la solución de Dexrazoxane Raffo entra en contacto con su piel, informe a su médico de inmediato. Usted o su médico deben enjuagar de inmediato con agua el área afectada meticulosamente.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos medicamentos de venta libre.

Personas ancianas (mayores de 65 años de edad)

El médico puede ajustar su tratamiento con Dexrazoxane Raffo según su patología médica (en caso de problemas cardíacos, hepáticos o renales).

Niños y adolescentes (hasta 18 años de edad)

Dexrazoxane Raffo no debe usarse en niños ni en adolescentes.

Embarazo y lactancia

- No se le administrará Dexrazoxane Raffo si está embarazada, si sospecha que está embarazada o si planea quedar embarazada, salvo que su médico decida que es necesario.
- Deje de amamantar durante el tratamiento con Dexrazoxane Raffo ya que existe la posibilidad de que los efectos colaterales serios puedan afectar al bebé.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento mientras está embarazada o amamantando.

Su médico discutirá con usted el potencial riesgo de tomar Dexrazoxane Raffo durante el embarazo.

Mujeres en edad fértil y hombres sexualmente activos

- Las mujeres en edad fértil y los hombres deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Dexrazoxane Raffo y por hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento (ver también "Embarazo y lactancia").

Capacidad de conducir y uso de maquinaria

Se desconoce si Dexrazoxane Raffo afecta su capacidad de conducir o usar maquinaria. Sin embargo, se ha informado cansancio con el tratamiento de Dexrazoxane Raffo. Por lo tanto, si siente sueño no conduzca ni utilice maquinaria.

3 Cómo se utiliza Dexrazoxane Raffo

Este medicamento es preparado y administrado por su médico.

- Su médico decide la dosis que usted recibirá.
- Dexrazoxane Raffo se administra como un goteo (infusión) en una vena durante alrededor de 15 minutos.
- Esto comenzará aproximadamente 30 minutos antes de su tratamiento para el cáncer (doxorubicina o epirubicina).

Por cuánto tiempo se le administra Dexrazoxane Raffo

Continúe su tratamiento con Dexrazoxane Raffo como le indique su médico.

Si tiene preguntas acerca de cuánto tiempo tomar Dexrazoxane Raffo, hable con su médico o

farmacéutico.

Si cree que se le ha administrado más Dexrazoxane Raffo del que debería tomar

Si se le ha administrado demasiado Dexrazoxane Raffo o cree que se le ha administrado demasiado, informe a su médico de inmediato. Puede experimentar algunos de los efectos colaterales enumerados en la sección 4 "Posibles efectos colaterales".

4 Posibles efectos colaterales

Al igual que todos los medicamentos, Dexrazoxane Raffo puede tener efectos colaterales, aunque no todo el mundo los tiene. Algunos efectos colaterales pueden estar vinculados a los tratamientos para el cáncer que recibirá con Dexrazoxane Raffo.

Algunos efectos colaterales podrían ser serios y requieren atención médica inmediata

Muy frecuentes (Estos efectos colaterales pueden afectar más de 1 en 10 pacientes).

- Trastornos de la sangre tales como conteos bajos de glóbulos rojos, conteos bajos de glóbulos blancos. Algunos signos y síntomas son debilidad, infecciones frecuentes, fiebre, dolor de garganta, moretones y hemorragia inesperados. Sin embargo, su conteo sanguíneo puede regresar a niveles normales después de cada ciclo de tratamiento.

Frecuentes (Estos efectos colaterales pueden afectar entre 1 en 10 pacientes en cada 100 pacientes).

- Trastornos de la sangre tales como bajo nivel de plaquetas y falta de glóbulos blancos. Algunos signos y síntomas son debilidad, infecciones frecuentes, fiebre, dolor de garganta, moretones y hemorragia inesperados. Sin embargo, su conteo sanguíneo puede regresar a niveles normales después de cada ciclo de tratamiento.
- Sensación de entumecimiento u hormigueo en dedos de manos y pies.
- Hinchazón generalizada.
- Síntomas de infecciones tales como fiebre, dolor de pecho, frecuencia cardíaca elevada/aumentada, falta de aliento o respiración rápida.

Poco frecuentes (Estos efectos colaterales pueden afectar menos de 1 en 100 pacientes).

- Pérdida súbita de la conciencia.
- Hinchazón y enrojecimiento de una vena.
- Hinchazón dolorosa en una parte del cuerpo, tal como una extremidad, causada por un coágulo de sangre en una vena.

Los siguientes efectos colaterales se han informado en muy pocos pacientes durante el tratamiento con Dexrazoxane Raffo:

- Dificultad para respirar, dolor de pecho, desmayos, frecuencia cardíaca rápida, coloración azulada de la piel, posible signos de coágulo de sangre en el pulmón.
- Cáncer de las células sanguíneas.
- Reacciones alérgicas incluida disnea o dificultad para respirar, sibilancias o tos, sensación de mareo, mareos, cambios de los niveles de conciencia, hipotensión, con o sin picazón leve generalizada, enrojecimiento de la piel, hinchazón facial/de la garganta, coloración azulada de labios, lengua o piel.

Si experimenta cualquiera de estos síntomas, informe a su médico de inmediato.

Algunos efectos colaterales son muy frecuentes

(Estos efectos colaterales pueden afectar más de 1 en 10 pacientes)

- Náuseas
- Vómitos
- Úlceras bucales
- Pérdida de cabello

- Debilidad

Algunos efectos colaterales son frecuentes

(Estos efectos colaterales pueden afectar entre 1 en 10 pacientes en cada 100 pacientes)

- Pérdida del apetito
- Hormigueo o entumecimiento de manos y pies
- Mareos
- Dolor de cabeza
- Ritmo cardíaco rápido
- Falta de aliento
- Dolor de garganta
- Tos
- Constipación
- Diarrea
- Dolor abdominal
- Acidez o malestar estomacal después de una comida
- Resultados anormales en los análisis de función hepática
- Trastorno de las uñas tal como ennegrecimiento
- Erupción rojiza
- Dolor, úlceras bucales, enrojecimiento e hinchazón de vías respiratorias o tubo alimenticio
- Fiebre
- Cansancio
- Sentirse mal en general
- Reacción cutánea tal como dolor, enrojecimiento o hinchazón en el lugar de inyección

Si cualquiera de estos se agrava, informe a su médico.

Algunos efectos colaterales son poco frecuentes

(Estos efectos colaterales pueden afectar entre 1 en 10 pacientes en cada 1000 pacientes)

- Aumento o disminución de conteos de glóbulos rojos
- Infección del oído
- Sensación de rotación o vértigo
- Sangrado de encías, encías sensibles o agrandadas, signos de inflamación de las encías
- Candidiasis oral
- Enrojecimiento, calor y sensibilidad causados por inflamación debajo de la piel
- Sed anormal

Si cualquiera de estos se agrava, informe a su médico.

Si observa cualquier otro efecto colateral que no se menciona en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5 Conservación de Dexrazoxane Raffo

- No utilice después de la fecha de vencimiento que se indica en el paquete.
- Almacenar a temperatura no mayor de 25°C
- Conserve en el envase original para protegerlo de la luz.
- Mantenga fuera del alcance y la vista de los niños.

6 Información adicional

4689



Qué es Dexrazoxane Raffo

- La sustancia activa es dexrazoxane (como dexrazoxane clorhidrato).
- Cada frasco ampolla contiene 500 mg de dexrazoxane. Dexrazoxane Raffo no contiene otros ingredientes.

Aspecto de Dexrazoxane Raffo y contenido del envase

Dexrazoxane Raffo es un polvo blanco a blancuzco para solución para infusión disponible en envases de un frasco ampolla.

Si tiene alguna pregunta sobre este medicamento, contacte a su médico o farmacéutico.

Conservación

No debe utilizarse Dexrazoxane Raffo después de la fecha de vencimiento que se indica en el paquete.

Antes de abrir

Almacenar a temperatura no mayor de 25°C. Conservar los frascos ampolla de Dexrazoxane Raffo en el envase original para protegerlo de la luz y de la humedad.

- **Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

7 SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Elaborado: Rue De La Papyréé 4-6, Braine L'Alleud, Bélgica (THISSEN 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.

Monte Verde S.A.


Ruta Nacional N° 40 entre calles 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Pcia. de San Juan

Director Técnico: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: 23 / may / 2013

Página 6 de 6

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728