



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

RAZOXANO

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Todo el resto de los productos terapéuticos
Código ATC: V03AF.02

3.1. Farmacodinamia

El dexrazoxano es un derivado cíclico del ácido etilendiamino-tetracético (EDTA) con actividad quelante usado para prevenir la cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia con antraciclinas (como doxorubicina, daunorubicina o epirubicina).

La evidencia disponible plantea que la cardiotoxicidad observada durante la administración de antraciclinas es debida al estrés oxidativo provocado por los radicales libres resultantes de reacciones de óxido-reducción hierro-dependientes en el músculo cardíaco inducidas por el tratamiento. Se postula entonces que el dexrazoxano penetra la célula cardíaca y se convierte vía hidrólisis en un producto de anillo abierto (ICRF-198) que impide, por quelación del hierro, la formación del complejo antraciclina-Fe⁺³ generador de radicales reactivos y del consecuente efecto cardiolésivo.

El fármaco no previene la toxicidad no cardíaca producida por las antraciclinas.

3.2. Farmacocinética

Tras su administración IV la cinética del dexrazoxano por lo general sigue un modelo bi-compartamental abierto con una eliminación de primer orden. La infusión IV de una dosis de 1000 mg/m² durante 12-15 minutos genera niveles séricos pico de 80 mcg/mL que declinan con un valor de vida media de 2.2 horas.

No se une a proteínas plasmáticas y exhibe un volumen de distribución aparente de 44 L, sugestivo de una distribución principalmente en el agua corporal total. Su penetración al líquido cefalorraquídeo es escasa y carente de importancia clínica. Se desconoce si se distribuye en la leche materna o si atraviesa la placenta en humanos. Se metaboliza parcialmente (en hígado y riñón) y se excreta en un 42% como dexrazoxano inalterado, junto a los metabolitos, por la orina.





En pacientes de edad avanzada (> 65 años) los parámetros farmacocinéticos no difieren de los registrados en adultos jóvenes.

En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa la exposición sistémica del dexrazoxano es 2 veces superior a la observada en sujetos con función renal normal.

No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

En las evaluaciones de mutagenicidad el dexrazoxano resultó negativo en el ensayo *in vitro* de mutagénesis bacteriana de Ames, pero mostró actividad clastogénica en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón y en el ensayo *in vitro* de linfocitos humanos.

Aunque no se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del dexrazoxano, con el uso prolongado de dosis elevadas de razoxano (mezcla racémica de la cual el dexrazoxano es el enantiómero S) se han observado adenocarcinomas uterinos y neoplasias hematopoyéticas malignas en roedores.

Los estudios de reproducción en ratas y conejos con dosis diarias de dexrazoxano equivalentes a 1/10 y 1/2, respectivamente, de la dosis usada en humanos revelaron embriotoxicidad y teratogenicidad. Los hallazgos en ratas incluyeron atresia anal, microftalmia y anoftalmia, y en los conejos se reportaron malformaciones esqueléticas y áreas hemorrágicas (subcutáneas, oftálmicas y cardíacas), además de agénesis de la vesicular biliar y del lóbulo pulmonar intermedio.

Los posibles efectos del dexrazoxano sobre la fertilidad en animales no han sido adecuadamente estudiados. Sin embargo, en perros y ratas macho expuestos repetidamente a dosis menores o iguales a sus equivalentes usadas en humanos, se ha evidenciado atrofia testicular.

4. INDICACIONES

Prevención de la cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia con doxorubicina.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos: Dosis equivalente a 10 veces la dosis de doxorubicina (proporción 10:1)* mediante infusión IV en 15 minutos, 30 minutos antes de la administración de doxorubicina.





(*) Por ejemplo: 500 mg/m² de dexrazoxano por 50 mg/m² de doxorubicina ó 600 mg/m² de dexrazoxano por 60 mg/m² de doxorubicina).

5.2. Dosis máxima diaria

Los ensayos clínicos refieren dosis de hasta 1000 mg/m² cada 21 días.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia hepática: Ajustar la dosis conforme a la modificación (reducción) que se haga a la dosis de doxorubicina, según el grado de insuficiencia, manteniendo la proporcionalidad entre ambas (relación 10:1).

Ancianos: No se requieren ajustes de dosificación, salvo que exista insuficiencia renal con valores de depuración de creatinina < 40 mL/minuto.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina < 40 mL/minuto) se recomienda reducir en un 50% la dosis de dexrazoxano (proporción 5:1 respecto a doxorubicina). Es decir: 250 mg/m² de dexrazoxano para 50 mg/m² de doxorubicina ó 300 mg/m² de dexrazoxano para 50 mg/m² de doxorubicina.

Cuando solo se dispone de la concentración sérica de creatinina, las siguientes fórmulas (basadas en el sexo, peso y edad del paciente) permiten calcular aproximadamente la tasa de depuración de creatinina a partir de dicho valor:

$$\text{Depuración (ml/min) en hombres} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{(72) \times \text{creatinina sérica (mg/100 ml)}}$$

$$\text{Depuración (ml/min) en mujeres} = (0.85) \times (\text{depuración en hombres})$$

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Polvo liofilizado para solución IV:

Reconstituir el liofilizado con agua estéril para inyección cantidad suficiente para una concentración de 10 mg/mL de dexrazoxano. A continuación, diluir con solución de Ringer lactato hasta una concentración final de dexrazoxano de 1.3-3 mg/mL y administrar de inmediato por infusión IV en un período no mayor de 15 minutos. Seguidamente, y tras un lapso de 30 minutos contados a partir del inicio de la infusión del dexrazoxano, administrar la doxorubicina.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Muy frecuentes: Anemia, leucopenia.

Frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, neutropenia febril, granulocitopenia, aplasia medular febril.

Poco frecuentes: Incremento de la cuenta de glóbulos blancos, eosinófilos, neutrófilos y plaquetas, disminución de la cuenta de linfocitos y monocitos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, vómito, estomatitis.

Frecuentes: Dolor abdominal, dispepsia, diarrea, constipación.

Poco frecuentes: Gingivitis, candidiasis oral.

Trastornos hepato-biliares

Frecuentes: Aumento de transaminasas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Anorexia.

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: Disminución de la fracción de eyección, taquicardia, flebitis.

Poco frecuentes: Trombosis venosa, linfedema.

Frecuencia no conocida: Embolismo.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareo, neuropatía periférica, parestesia.

Poco frecuentes: Síncope.

Trastornos respiratorios

Frecuentes: Disnea, tos, faringitis, infección de las vías respiratorias

Frecuencia no conocida: Embolismo pulmonar.

Trastornos del oído y laberinto

Frecuentes: Vértigo, infección de oídos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Alopecia.

Frecuentes: Eritema, alteraciones en las uñas.

Poco frecuentes: Celulitis.





Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.

Trastornos generales

Muy frecuentes: Astenia.

Frecuentes: Inflamación de mucosas, fiebre, fatiga, malestar, edema, reacciones en el sitio de inyección (incluyendo: dolor, inflamación, sensación quemante, eritema, prurito y trombosis).

Poco frecuentes: Sed, infecciones, sepsis, leucemia mieloide aguda.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han descrito.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Se ha evidenciado que el uso concurrente de dexrazoxano con el inicio de un tratamiento con doxorubicina y otros antineoplásicos puede interferir con la eficacia antitumoral del régimen. Por ello, el dexrazoxano sólo debe ser usado en pacientes con quimioterapia en curso, que han recibido una dosis acumulada de doxorubicina de 300 mg/m² y se mantienen en tratamiento con ésta.

El uso concomitante de dexrazoxano y agentes con actividad mielosupresiva podría generar efectos aditivos en tal sentido, por lo cual se recomienda realizar control hematológico frecuente durante el tratamiento.

Dado que en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con razoxano (mezcla racémica de la cual el dexrazoxano es el enantiómero S) se han reportado neoplasias secundarias como: leucemia mieloide aguda, linfoma de células T, linfoma de células B, carcinoma de células escamosas y carcinoma basocelular cutáneo, se debe considerar dicha posibilidad con el uso del dexrazoxano.

Como el dexrazoxano no elimina por completo la factibilidad del efecto cardiotoxico de la antraciclina, durante el tratamiento se recomienda vigilar periódicamente la función cardíaca del paciente.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Usar con precaución en pacientes con disfunción renal y/o hepática, enfermedad cardíaca pre-existente y en ancianos.

La eficacia y seguridad del dexrazoxano en niños y adolescentes no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Dado que en los ensayos experimentales con dexrazoxano se evidenció embriotoxicidad y teratogénesis, y que no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas, su empleo durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad, en las que los beneficios del tratamiento a la madre, a criterio médico, superen claramente los riesgos potenciales sobre el feto.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el dexrazoxano se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al dexrazoxano o a los excipientes de la fórmula.
Regímenes de quimioterapia que no incluyan antraciclinas.
Menores de 18 años.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han reportado casos de sobredosificación con dexrazoxano. Se presume que, en caso de ocurrir, podrían presentarse signos y síntomas como: náusea, vómito, diarrea, leucopenia, trombocitopenia, reacciones cutáneas y alopecia.

10.2. Tratamiento

Manejo sintomático hasta resolución completa de la mielosupresión, incluyendo (según necesidad): tratamiento de infecciones, regulación de fluidos y soporte nutricional. La hemodiálisis puede resultar de utilidad para remover el fármaco circulante.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETAS

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

