

Alapidium

EVEREX
PHARMACEUTICALS

Procarbazina 50 mg

Cápsulas

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:	50,00 mg
Procarbazina	
(Como Clorhidrato de Procarbazina)	12,50 mg
Almidón de maíz	0,625 mg
Talco	0,625 mg
Estearato de Magnesio	1 cápsula
Manitol c.s.p.	

ACCIÓN TERAPEUTICA

Antineoplásico

Código ATC: L01XB01

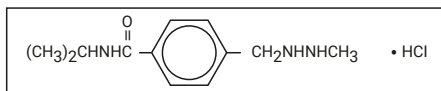
ADVERTENCIA

Se recomienda que ALAPIDIUM sea administrado sólo por o bajo la supervisión de un médico que esté familiarizado con el uso de fármacos antineoplásicos potentes.

Los pacientes deben contar con establecimientos clínicos y laboratorios para poder realizar monitoreos del tratamiento de forma adecuada.

ALAPIDIUM, un agente antineoplásico, disponible en cápsulas que contiene un equivalente a 50 mg. de Procarbazina como clorhidrato, derivado de la hidracina.

Químicamente, el clorhidrato de Procarbazina es N - isopropil - (alpha) - (2- metilhidracino) - p - toluamida monoclorhidrato. Es un polvo amarillento, soluble pero inestable en agua o en soluciones acuosas. Su peso molecular es 257.76 y su fórmula estructural es la siguiente:



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

El modo preciso de acción citotóxica de la Procarbazina no fue definido claramente. Hay evidencia de que el fármaco actúa mediante la inhibición de la síntesis de las proteínas del ARN y ADN. Los estudios han sugerido que la Procarbazina puede inhibir la transmetilación de los grupos metilos de metionina en la t-RNA. La ausencia de t- RNA funcional puede causar que la síntesis de proteínas cese y, en consecuencia, la síntesis de ADN y el ARN. Además, Procarbazina puede dañar directamente el ADN. El peróxido de hidrógeno, formado durante la auto-oxidación del fármaco, puede atacar a los grupos proteicos sulfhidrilos contenidos en la proteína residual que está altamente unida al ADN.

La Procarbazina es metabolizada principalmente en el hígado y en los riñones. Aparentemente el fármaco se auto oxida formando el derivado azo, junto con la liberación del peróxido de hidrógeno.

El derivado azo se isomeriza a hidrazona y, luego de la hidrólisis, se divide en un derivado del benzil-aldehído y en metilhidracina. La metilhidracina se degrada a CO₂ y CO₄ y, posiblemente, a hidracina, mientras que el aldehído se oxida al ácido N – isopropiltereftalámico, el cual se excreta en la orina.

La Procarbazina se absorbe rápida y completamente. Luego de una administración oral de 30 mg de Procarbazina marcada con ¹⁴C, el pico máximo de las concentraciones plasmáticas radiactivas se alcanzó dentro de los 60 minutos.

Luego de una inyección intravenosa, la vida media plasmática de Procarbazina es de aproximadamente 10 minutos. Aproximadamente el 70% de la radioactividad es excretada en la orina como ácido N–isopropiltereftalámico dentro de las 24 horas siguientes tanto a la administración oral como a la intravenosa de Procarbazina etiquetada con ¹⁴C.

La Procarbazina atraviesa la barrera sangre-cerebro y se equilibra de manera rápida entre el plasma y el fluido cerebroespinal, luego de la administración oral.

INDICACIONES Y USO

ALAPIDIUM está indicado para un uso concomitante con otros fármacos antineoplásicos para el tratamiento de la Fase III y IV del mal de Hodgkin.

ALAPIDIUM se utiliza como parte del tratamiento MOPP (análogos de las mostazas nitrogenadas, Vincristina, Procarbazina, Prednisona). También en Linfoma no Hodgkin y Tumor cerebral. Melanomas y Cáncer pulmonar.

CONTRAINDICACIONES

ALAPIDIUM, como la Procarbazina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o con reserva medular inadecuada, tal como fue demostrado por la aspiración de la médula ósea. Se debe considerar adecuadamente la posibilidad de este estado en los pacientes que hayan sufrido de leucopenia, trombocitopenia o anemia.

ADVERTENCIAS

Para minimizar la depresión del SNC y la posible potenciación, los barbitúricos, antihistamínicos, narcóticos, agentes hipotensivos o fenotiazinas deben ser utilizados con precaución. El alcohol etílico no debe ser utilizado ya que pueden darse casos de reacciones del tipo “antabuse” (disulfiram). Debido a que la Procarbazina exhibe cierta actividad inhibitoria de la oxidasa monoamina, los fármacos simpatomiméticos, los antidepresivos tricíclicos (ej: Amitriptilina HCl, Imipramina HCl) y otros fármacos y alimentos con un alto contenido de tiraminas, como el vino, el yogurt, el queso a punto y las bananas, deben evitarse. Otros fenómenos de toxicidad común para los derivados de la hidracina son la hemólisis y la aparición de cuerpos de inclusión de Heinz-Ehrlich en los eritrocitos.

Embarazo:

Efectos teratogénicos: Embarazo categoría D. El Clorhidrato de Procarbazina puede causar daño fetal si es administrada en mujeres embarazadas. Aunque no existen estudios adecuados y bien controlados de Clorhidrato de Procarbazina en mujeres embarazadas, hay reportes de malformaciones en niños de mujeres embarazadas que fueron expuestas al Clorhidrato de Procarbazina en combinación con otros agentes antineoplásicos durante el embarazo. Procarbazina debe ser utilizado durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto. Si esta droga es utilizada durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante la terapia, se le debe informar al paciente el riesgo potencial para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de no quedar embarazadas. El Clorhidrato de Procarbazina es teratogénico en ratas, en dosis aproximadamente de 4 a 13 veces mayores a la dosis terapéutica máxima recomendada en humanos de 6 mg/kg/día.

Efectos no teratogénicos: No han sido estudiados adecuadamente en animales los efectos en el desarrollo peri y posnatal del Clorhidrato de Procarbazina. Sin embargo, se descubrieron tumores neurogénicos en las crías de ratas a las que se les administró una dosis de 125 mg/kg de Clorhidrato de Procarbazina en el día 22 de gestación. Es común que los compuestos que inhiben la síntesis de proteínas, ADN y ARN presenten efectos adversos en el desarrollo peri y posnatal.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad:

Carcinogénesis: Se ha reportado la carcinogenicidad del Clorhidrato de Procarbazina en ratones, ratas y monos en un número considerable de estudios.

Se han reportado instancias de una segunda malignidad no linfóide, incluyendo cáncer de pulmón y leucemia mielocítica aguda, en pacientes con la enfermedad de Hodgkin tratados con Procarbazina en combinación con otros quimioterapéuticos y/o radiación. Los riesgos de un cáncer de pulmón secundario provocado por el tratamiento parecen aumentar con el uso de tabaco. La Agencia Internacional de Estudios sobre el Cáncer (IARC) considera que existe "evidencia suficiente" de la carcinogenicidad del Clorhidrato de Procarbazina cuando es administrada en regímenes intensivos que incluyen otros agentes antineoplásicos pero que no existe evidencia adecuada de carcinogenicidad en humanos a los que se les haya administrado solamente Clorhidrato de Procarbazina.

Mutagénesis: El Clorhidrato de Procarbazina ha mostrado ser mutagénico en una gran variedad de sistemas de ensayo en mamíferos y bacterias.

Deterioro de la Fertilidad: Han sido reportados azoospermia y efectos antifértiles asociados con la administración en combinación de Clorhidrato de Procarbazina con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, en estudios clínicos en humanos. Ya que estos pacientes recibieron una terapia multicombinada, es difícil determinar hasta qué punto el Clorhidrato de Procarbazina fue responsable del daño de las células reproductoras masculinas.

No se han realizado los estudios usuales del Segmento I de fertilidad/reproducción en animales de laboratorio con Clorhidrato de Procarbazina. Sin embargo, es probable que los compuestos que inhiben la síntesis de ADN, ARN y/o proteínas tengan efectos adversos en la gametogénesis. Se ha reportado síntesis de ADN no programada en testículos de conejos y una disminución de la fertilidad en ratones machos, tratados con Clorhidrato de Procarbazina.

PRECAUCIONES

General: Puede ocurrir una toxicidad excesiva si ALAPIDIUM es utilizado en pacientes con deterioro de la función renal y/o hepática. Se debe considerar, cuando sea apropiada, la hospitalización en el curso inicial del tratamiento.

Si se ha utilizado radiación o un agente quimioterapéutico que tenga una actividad depresora de la médula, se recomienda un intervalo de un mes o mayor sin esa terapia antes de comenzar el tratamiento con Procarbazina. La extensión de este intervalo puede también estar determinada por la evidencia de la regeneración de la médula ósea basada en estudios sucesivos de la misma.

Se recomienda la interrupción inmediata de la terapia si ocurre cualquiera de los siguientes síntomas ó signos:

Síntomas o signos en el sistema nervioso central de parestesias, neuropatías o confusión.

Leucopenia (conteo de glóbulos blancos por debajo de 4.000)

Trombocitopenia (plaquetas por debajo de 100.000)

Reacción de hipersensibilidad

Estomatitis - Una úlcera pequeña o un punto de dolor persistente alrededor de la cavidad oral es una señal para la interrupción de la terapia.

Diarrea - Movimientos frecuentes del intestino o heces aguadas. Tendencias a la hemorragia o sangrado.

Suele ocurrir la depresión de la médula ósea de 2 a 8 semanas después de iniciado el tratamiento. Puede ser necesaria la hospitalización del paciente si presenta leucopenia, con objeto de efectuar un tratamiento apropiado para prevenir una infección sistémica.

Información para Pacientes: Se debe advertir a los pacientes de no consumir bebidas alcohólicas durante la terapia con Procarbazina, ya que puede ocurrir una reacción del tipo de Antabuse (disulfiram). También deben ser advertidos de evitar comidas con un alto contenido de tiraminas, como el vino, yogurt, el queso a punto y las bananas. Deben ser evitados los

medicamentos sin prescripción que contengan drogas antihistamínicas o simpaticomiméticas. Los pacientes en terapia con Procarbazina deben ser advertidos contra el uso de drogas sin el conocimiento y consentimiento de su médico. Los pacientes deben ser advertidos de discontinuar el uso de tabaco.

Ensayos de laboratorio: Se deben obtener datos de laboratorio sobre el estado inicial previos a la iniciación de la terapia. El estado hematológico se encuentra indicado por la hemoglobina, hematocritos, conteo de glóbulos blancos (CGB), diferencial, reticulocitos y plaquetas, y debe ser monitoreado de cerca por al menos, 3 o 4 días.

Está indicada la evaluación renal y hepática previa al inicio de la terapia. Se deben realizar análisis de orina, transaminasas, fosfatasa alcalina y nitrógeno de urea en sangre, por lo menos, semanalmente.

Interacciones medicamentosas: Ver la sección ADVERTENCIAS

No se ha demostrado resistencia cruzada con otros agentes quimioterapéuticos, radioterapia o esteroides.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad:

Ver la sección ADVERTENCIAS.

Embarazo: Embarazo Categoría D. Ver la sección ADVERTENCIAS.

Madres Lactantes: No se conoce si Procarbazina es excretada en la leche materna. Debido al potencial de tumorigenicidad demostrado por el Clorhidrato de Procarbazina en estudios en animales, las madres no deberían amamantar mientras estén en tratamiento con esta droga.

Uso pediátrico: Ha ocurrido una toxicidad severa en unos pocos casos, evidenciada por temblores, coma y convulsiones. La dosis, por lo tanto, debe ser individualizada (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). Es obligatorio un monitoreo clínico cercano.

REACCIONES ADVERSAS

La leucopenia, anemia y trombopenia ocurren frecuentemente. Las náuseas y vómitos son los efectos secundarios más comúnmente reportados.

Otras reacciones adversas son:

Hematológicas: Pancitopenia; eosinofilia; anemia hemofílica; tendencias al sangrado, como petequias, púrpura, epistaxis y hemoptisis.

Gastrointestinal: Disfunción hepática, ictericia, estomatitis, hematemesis, melena, diarrea, disfgia, anorexia, dolor abdominal, constipación, sequedad de boca.

Neurológicas: Coma, convulsiones, neuropatías, ataxia, parestesia, nistagmus, reflejos disminuidos, caídas, dolor de cabeza, mareos, inestabilidad.

Cardiovasculares: Hipotensión, taquicardia, síncope.

Oftálmicas: Hemorragia retinal, papiledema, fotofobia, diplopía, incapacidad para enfocar.

Respiratorias: Neumonitis, efusión pleural, tos.

Dermatológicas: Herpes, dermatitis, prurito, alopecia, hiperpigmentación, rash, urticaria, rubor.

Alérgicas: Reacciones alérgicas generalizadas.

Gentourinarias: Hematuria, frecuencia urinaria, nocturia.

Musculoesqueléticas: Dolor, incluyendo mialgia y altralgia, temblores.

Psiquiátricas: Alucinaciones, depresión, aprahensión, nerviosismo, confusión, pesadillas.

Endócrinas: Ginecomastia en niños prepúberes o con pubertad precoz.

Misceláneas: Infecciones intercurrentes, pérdida de cabello, pirexia, diaforesis, letargo, debilidad, fatiga, edema, escalofríos, insomnio, dificultad en el habla, ronquera, somnolencia.

Se han reportado malignidades secundarias no linfoides (incluyendo cáncer pulmonar, leucemia mielocítica aguda y mieloesclerosis maligna) y azoospermia en pacientes con la enfermedad de Hodgkin tratados con Procarbazina en combinación con otros quimioterapéuticos y/o radiación.

Los riesgos de un cáncer pulmonar secundario por el tratamiento parecen ser multiplicados por el uso del tabaco.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Las siguientes dosis son para la administración de la droga como un agente simple. Cuando es utilizada en combinación con otras drogas anti cancerígenas, la dosis de Procarbazina debe ser reducida apropiadamente. Por ejemplo, en el régimen MOPP, la dosis de Procarbazina es de 100 mg/m² diarios por 14 días. Todas las dosis están basadas en el peso actual del paciente. Sin embargo, la masa corporal magra estimada (peso seco) es utilizada si el paciente es obeso o si ha habido una falsa ganancia de peso debida a un edema, ascitis y otras formas de retención anormal de fluidos.

Adultos: Para minimizar las náuseas y vómitos experimentados por un alto porcentaje de pacientes al comienzo de la terapia con Procarbazina, se recomiendan dosis simples o divididas de 2 a 4 mg/kg/día durante la primer semana. La dosis diaria debe ser mantenida de 4 a 6 mg/kg/día hasta que se obtenga la máxima respuesta o hasta que el conteo de glóbulos blancos caiga por debajo de 4.000/mm³ o las plaquetas caigan por debajo de 100.000/mm³.

Cuando se obtenga la máxima respuesta, la dosis debe ser mantenida a 1 o 2 mg/kg/día. Ante la evidencia de toxicidad hematológica u otra (ver le sección PRECAUCIONES), la droga debe ser discontinuada hasta que haya una recuperación satisfactoria. Luego de que los efectos secundarios tóxicos hayan desaparecido, la terapia debe ser continuada a discreción del médico, basada en la evaluación clínica y estudios de laboratorio apropiados, a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día.

Pacientes pediátricos: Es obligatorio un monitoreo clínico muy cercano. Ha ocurrido una toxicidad excesiva en unos pocos casos, evidenciada por temblores, coma y convulsiones. La dosis, por lo tanto, debe ser individualizada. El siguiente cronograma de dosis se proporciona solamente como guía.

Se recomiendan cincuenta (50) mg por metro cuadrado de superficie corporal por día durante la primer semana. La dosis debe ser mantenida a 100 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día hasta que se obtenga la respuesta máxima o hasta que tengan lugar la leucopenia o trombocitopenia.

Cuando la respuesta máxima es alcanzada, la dosis debe ser mantenida a 5 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día. La droga debe ser discontinuada ante cualquier evidencia de toxicidad hematológica u otra (ver la sección PRECAUCIONES), hasta que haya una recuperación satisfactoria, basada en una evaluación clínica y ensayos apropiados de laboratorio, la terapia puede ser continuada cuando los efectos secundarios tóxicos hayan desaparecido.

Se deben considerar los procedimientos para un manejo y descarte apropiados de las drogas anticancerígenas. Se han publicado muchas guías a este respecto. No existe un acuerdo general sobre si todos los procedimientos publicados en estas guías son necesarios o apropiados.

SOBREDOSIS

Se podría anticipar que las manifestaciones más graves de la sobredosificación con Procarbazina son náuseas, vómitos, enteritis, diarrea, hipotensión, temblores, convulsiones y coma. El tratamiento debería consistir tanto en la administración de un emético como de un lavado gástrico. Se recomiendan las medidas generales de atención, como fluidos intravenosos. Debido a que la mayor toxicidad del Clorhidrato de Procarbazina es hematológica y hepática, los pacientes deben realizarse frecuentes conteos sanguíneos completos y análisis de la función hepática durante el periodo de recuperación y por un mínimo de dos semanas a partir de entonces. En caso de que aparezcan anomalías en estas determinaciones, se deben tomar medidas apropiadas inmediatas para la corrección y estabilización, la dosis media letal estimada del Clorhidrato de Procarbazina en animales de laboratorio varió desde aproximadamente 150 mg/kg en conejos hasta 1300 mg/kg en ratones.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:
Hospital de Pediatría "DR. RICARDO GUTIERREZ" Tel.: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital "DR. A. POSADAS" Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30, 50 y 100 cápsulas.

Envases para uso hospitalario exclusivo conteniendo 500 y 1000 cápsulas.

CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura ambiente no mayor de 30°C.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56594

EVEREX Argentina S.A.

García de Cossio 6160, CABA, Argentina.

Directora Técnica: Silvia. A. Manuel - Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 (B1870CNA) Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.

PRMA0006-01

Alapidium

Procarbazina 50 mg

 **EVEREX**
PHARMACEUTICALS