

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CLORHIDRATO DE PROCARBAZINA
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	50 mg
Presentación:	Estuche por 5 tiras de AL/AL con 10 cápsulas cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	SGPHARMA PVT. LTD., Mumbai, India.
Fabricante, país:	SGPHARMA PVT. LTD., Mumbai, India. Sitio de fabricación: PLOT B – 1, Thane, India.
Número de Registro Sanitario:	M-13-016-L01
Fecha de Inscripción:	6 de febrero de 2013
Composición:	
Cada cápsula contiene:	
Clorhidrato de procarbazina (eq. a 50,0 mg de Procarbazina)	58,24 mg *
* Se adiciona un 5 % de exceso.	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad. No refrigerar.

Indicaciones terapéuticas:

El Clorhidrato de Procarbazina USP se indica en combinación con otras drogas anticancerosas para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin en los estadios III y IV. Las cápsulas de Clorhidrato de Procarbazina USP se usan como parte del régimen de MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazina y prednisolona).

La cápsula de Clorhidrato de Procarbazina USP puede usarse también en otros linfomas avanzados y otra variedad de tumores sólidos que han sido resistentes a otras formas de terapia.

Contraindicaciones:

El Clorhidrato de Procarbazina USP está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o con reserva medular inadecuada, demostrado mediante aspiración medular. Debido a esto, debe considerarse cada paciente con leucopenia, trombocitopenia, trombocitopenia o anemia.

Precauciones:

La toxicidad indebida ocurre si el Clorhidrato de Procarbazina Cápsulas USP se usa en pacientes con daños en las funciones renal y hepática, por lo que cuando sea necesario, debe ser considerada la hospitalización en el curso del tratamiento.

Si se han utilizado radiación o agentes quimioterapéuticos con actividad depresora medular conocida, se recomienda esperar un intervalo de un mes o más antes de comenzar el tratamiento con el Clorhidrato de Procarbazina Cápsulas USP. La duración de tal intervalo puede determinarse basándose en la recuperación medular o en estudios sucesivos de la médula ósea.

Se recomienda detener la terapia si ocurre alguno de los siguientes síntomas:

Signo ó síntomas del SNC tales como parestesias, neuropatías o confusión (conteo de glóbulos blancos por debajo de 4000).

Trombocitopenia (Plaquetas por debajo de 100 000). Reacción de hipersensibilidad.

Estomatitis: La primera ulceración o dolor persistente en algún punto alrededor de la boca es un signo para el cese de la terapia.

Diarrea: Movimientos intestinales frecuentes o deposiciones acuosas.

Hemorragias o tendencias al sangramiento.

Siempre que ocurra depresión de la médula ósea en 2 a 4 semanas de haber iniciado el tratamiento. Si ocurre leucopenia, puede ser necesario hospitalizar al paciente para un tratamiento apropiado con el fin de prevenir una infección sistémica.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Para minimizar la depresión del SNC y una posible potenciación, deben usarse con precaución los barbituratos, antihistaminas, narcóticos, agentes hipotensores y fenotiazinas. No debe consumirse alcohol debido a que puede ocurrir una reacción (disulfiran) parecida al Antabuse. Debido a que la cápsula de Clorhidrato de Procarbazina USP posee alguna actividad inhibitoria monoamino oxidasa, deben evitarse las drogas simpaticomiméticas, antidepresoras tricíclicas (ej. amitriptilina HCl, imipramina HCl) y otras drogas y alimentos con alto contenido de tiramina, tal como el vino, yogurt, queso curado y plátanos. La hemolisis y la aparición de cuerpos contenidos Heinz -Ehrlich en eritrocitos es un fenómeno de toxicidad común para muchos derivados de hidracina

Uso pediátrico:

Han ocurrido pocos casos de toxicidad indebida que se evidencian por temblores, coma y convulsiones, por lo tanto la dosificación debe individualizarse. Es de carácter obligatorio el monitoreo clínico.

Efectos indeseables:

Ocurre frecuentemente leucopenia, anemia y trombocitopenia. Los más comúnmente reportados son náusea y vómito.

Otras reacciones adversas:

Hematológica: Pancitopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, tendencia al sangramiento como petequia, púrpura, epitaxis y hemoptisis.

Gastrointestinal: Disfunción hepática, ictericia, estomatitis, melena, diarrea, disfagia, anorexia, dolor abdominal, constipación y resequedad bucal.

Neurológico: Coma, convulsiones, ataxia, parestesia, nistagmus, disminución de los reflejos, caída, dolor de cabeza, mareos e inestabilidad.

Cardiovascular: Hipotensión, taquicardia, síncope.

Oftálmico: Hemorragia retinal, papiledema, fotofobia, diplopia, poca habilidad para enfocar.

Respiratorio: Pneumonitis, efusión pleural, tos.

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

Alérgico: Reacciones alérgicas generalizadas.

Genitourinario: Hematuria, frecuencia urinaria, nocturia.

Músculoesquelético: Dolor incluyendo mialgia, altralgia, temblores.

Psiquiátricos: Alucinaciones, depresión, aprehensión, nerviosismo, confusión, pesadillas.

Endocrino: Ginecomastia en niños en pubertad temprana y pubertad.

Miscelaneos: Infecciones intercomunes, sordera diaforesis, debilidad, dificultad para hablar, ronquera, somnolencia.

Malignidad no linfóide secundaria (incluyendo cáncer de pulmón, leucemia mielocítica aguda, mielosclerosis maligna) y azoospermia se han reportado en pacientes con la

enfermedad de Hodgkin tratados con clorhidrato de procarbazina en combinación con otros quimioterapéuticos y/o radiación. El riesgo de cáncer de pulmón parece multiplicarse por el hábito de fumar.

Posología y método de administración:

Administración:

Clorhidrato de Procarbazina Cápsulas USP de administración oral.

Dosis:

Las siguientes dosis son para la administración de la droga como agente simple. Cuando se usa en combinación con otra droga anticancerosa, la dosis de Clorhidrato de Procarbazina Cápsulas USP, debe ser apropiadamente reducida, ej. en el régimen MOPP, la dosis del El Clorhidrato de Procarbazina Cápsulas USP es 100 mg/m² diariamente por 14 días. Todas las dosis están basadas en el peso actual del paciente. Sin embargo, la masa muscular estimada (peso seco) se utiliza si el paciente es obeso o ha tenido una ganancia de peso aparente debido a edema, ascite u otras formas de retención anormal de fluido.

Adultos:

Para minimizar la náusea y el vómito en un porcentaje alto de pacientes recibiendo terapia de Clorhidrato de Procarbazina Cápsulas USP, se recomienda para la primera semana dosis simples o divididas de 2 a 4 mg/kg/día. La dosis diaria debe mantenerse de 4 a 6 mg/kg/día hasta que se obtiene la respuesta máxima o hasta que el conteo de glóbulos blancos esté por debajo de 4000/cmm. Cuando se obtiene la respuesta máxima, se puede mantener la dosis de 1 a 2 mg/kg/día. Cuando existe evidencia hematológica u otra toxicidad, debe discontinuarse la droga hasta observarse una recuperación satisfactoria. Después que el efecto tóxico se ha subsanado, la terapia se puede reasumir a discreción del médico, basado en la evaluación clínica y estudios de laboratorio a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día.

Pacientes pediátricos:

Es de carácter obligatorio un monitoreo cerrado. La toxicidad indebida ha ocurrido en pocos casos, esta se evidencia por temblores, coma y convulsiones. La dosis, por lo tanto, debe individualizarse. El siguiente esquema de dosis se provee solamente como una guía.

Se recomienda cincuenta (50) mg por metro cuadrado de superficie corporal por día en la primera semana. La dosis entonces debe mantenerse a 100 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día hasta obtener una respuesta máxima ó hasta que ocurre leucopenia o trombocitopenia. Cuando se obtiene la respuesta máxima, la dosis puede mantenerse a 50 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día. Cuando existe evidencia hematológica u otra toxicidad, debe discontinuarse la droga hasta que exista una recuperación satisfactoria, basada en la evaluación clínica y exámenes de laboratorio. Después que los efectos tóxicos se han apaciguado, puede reanudarse la terapia.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Se ha demostrado que no existe resistencia cruzada con otros agentes quimioterapéuticos, radioterapia o esteroides.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo categoría D.

El clorhidrato de procarbazina puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados bien controlados con procarbazina en embarazadas. Existen reportes de casos de malformaciones en la descendencia de mujeres que estuvieron expuestas al clorhidrato de procarbazina en combinación con otros agentes antineoplásicos durante el embarazo. El Clorhidrato de Procarbazina Cápsulas USP puede

usarse durante el embarazo solamente si el beneficio justifica el riesgo para el feto. Si se usa esta droga durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras se encuentra tomando la droga, esta debe ser informada del posible daño para el feto. Las mujeres en edad de gestación deben ser avisadas para que eviten embarazarse. El clorhidrato de procarbazina fue teratogénico en ratas cuando se administró de 4 a 13 veces la dosis humana máxima terapéutica de 6 mg/kg/día.

Efectos no teratogénicos:

El clorhidrato de procarbazina no se ha estudiado adecuadamente en animales para sus efectos en el desarrollo peri y post-natal. Sin embargo, se notaron tumores neurogénicos en la descendencia de ratas a las que se les había administrado inyecciones intravenosas de 125 mg/kg de clorhidrato de procarbazina en el día 22 de la gestación. Los compuestos que inhiben la síntesis de proteínas, DNA y RNA, pueden provocar efectos adversos en el desarrollo peri y post-natal.

Madres que amamantan:

No se conoce si la Cápsula de Clorhidrato de Procarbazina USP se excreta en la leche humana. Debido a la tumorigenicidad que el clorhidrato de procarbazina muestra en estudios en animales, las madres no deben lactar cuando se encuentran recibiendo esta droga.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Las mayores manifestaciones de sobredosis con Cápsulas de Clorhidrato de Procarbazina USP estuvieron antecedidas por náusea, vómito, enteritis, diarrea, hipotensión, temblores, convulsiones y coma.

El estimado de la dosis letal de clorhidrato de procarbazina en animales de laboratorio varió aproximadamente de 150 mg/kg en conejos y 1300 mg/kg en ratones.

Tratamiento de la sobredosis:

Consiste en la administración de un emético o lavado gástrico. Se aconsejan medidas de soporte como fluidos intravenosos. La mayor toxicidad del clorhidrato de procarbazina, es hematológica y hepática. Los pacientes deben tener conteos completos de sangre con frecuencia y análisis de la función hepática a través del período de restablecimiento y durante dos semanas después como mínimo. Se deben establecer medidas apropiadas para cada anomalía que aparezca en estas determinaciones.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L01XB01

Grupo farmacoterapéutico: Metilhidrazinas

El modo preciso de la acción citotóxica de procarbazina no está claramente definido. Existen evidencias de que la droga actúa por inhibición de la síntesis de proteínas, RNA y DNA. Estudios han sugerido que la procarbazina puede inhibir la transmetilación de los grupos metil de metionina dentro del t-RNA. La ausencia de la unión del t-RNA puede causar el cese de la síntesis de proteína y consecuentemente la síntesis de DNA y RNA. La procarbazina puede dañar directamente el DNA. El peróxido de hidrógeno formado durante la auto-oxidación de la droga puede atacar los grupos sulfidrilos de la proteína contenidos en la proteína residual la cual está estrechamente atada al DNA.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La procarbazina se absorbe rápida y completamente. Después de una administración oral de 30 mg de procarbazina marcada con ^{14}C , el pico máximo de concentraciones radiactivas en plasma se alcanzó después de 60 minutos.

Después de una inyección, la vida media en plasma de procarbazina es de aproximadamente 10 minutos. Alrededor del 70 % de la radioactividad se excreta en la orina como ácido isopropiltereftalámico después de 24 horas de una administración oral e intravenosa de procarbazina marcada con ^{14}C .

La procarbazina atraviesa la barrera de la sangre del cerebro y crea rápidamente un equilibrio entre el plasma y el fluido cerebro-espinal después de una administración oral.

La procarbazina se metaboliza primariamente en el hígado y los riñones, la droga parece auto-oxidarse al azo derivado con liberación de peróxido de hidrógeno. Las isomerasas azo derivados a hidrazona y seguidamente ocurre una hidrólisis que divide el compuesto en un derivado de benzaldehído y metilhidralazina. La metilhidralazina se degrada nuevamente a CO_2 y CH_4 e hidrazina, mientras que el aldehído se oxida a ácido N-isopropiltereftalámico, el cual es excretado por la orina.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de junio de 2018.