

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enaxozar 20 mg/ml polvere per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione ricostituita contiene 20 mg di dexrazoxano (come cloridrato).

Flaconcino da 250 mg: Ogni flaconcino contiene 250 mg di dexrazoxano (come cloridrato) da ricostituire in 12,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Flaconcino da 500 mg: Ogni flaconcino contiene 500 mg di dexrazoxano (come cloridrato) da ricostituire in 25 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione della cardi tossicità cronica cumulativa causata dall'uso di doxorubicina o epirubicina in pazienti adulti affetti da cancro mammario avanzato e/o metastatico che hanno ricevuto una precedente dose cumulativa di 300 mg/m² di doxorubicina o una precedente dose cumulativa di 540 mg/m² di epirubicina candidati ad un ulteriore trattamento con antracicline.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Enaxozar è somministrato per infusione endovenosa breve (15 minuti), approssimativamente 30 minuti prima della somministrazione di antracicline ad una dose uguale a 10 volte la dose equivalente di doxorubicina e 10 volte la dose equivalente di epirubicina.

Pertanto si raccomanda che Enaxozar sia somministrato alla dose di 500 mg/m² quando è impiegata la dose normalmente utilizzata di doxorubicina è di 50 mg/m² o 600 mg/m² quando è impiegata la dose normalmente utilizzata di epirubicina di 60 mg/m².

Popolazione pediatrica

Enaxozar è controindicato nei bambini e negli adolescenti fino ai 18 anni di età (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale

In pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina <40 ml/min) la dose di dexrazoxano deve essere ridotta del 50%.

Insufficienza epatica

Debbono essere mantenute le proporzioni tra le dosi, ad esempio se la dose di antraciclina è ridotta, la dose di dexrazoxano deve essere ridotta proporzionalmente.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Bambini e adolescenti fino ai 18 anni di età (vedere paragrafo 4.4 e 4.8)
- Pazienti ipersensibili al dexrazoxano.
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Vaccinazione concomitante con vaccino contro la febbre gialla (vedere paragrafo 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Con Enaxozar sono stati riportati effetti mielosoppressivi che possono essere additivi a quelli della chemioterapia (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti in trattamento con dexrazoxano la conta delle cellule a nadir può essere inferiore. È pertanto necessario il monitoraggio ematologico. Leucopenia e trombocitopenia generalmente regrediscono rapidamente dopo l'interruzione del trattamento con Enaxozar.

Ad alte dosi di chemioterapia, in cui la dose di Enaxozar supera i 1000 mg/m², la mielosoppressione potrebbe aumentare in modo significativo.

Patologie epatiche

Poiché nei pazienti trattati con Enaxozar è stata occasionalmente osservata disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.8), si raccomanda di eseguire test di routine per la funzione epatica prima e durante la somministrazione di dexrazoxano nei pazienti con disturbi noti della funzione epatica.

Il monitoraggio cardiaco standard associato al trattamento con doxorubicina o epirubicina deve essere continuato.

Associazione di dexrazoxano con la chemioterapia

Dal momento che il dexrazoxano è un agente citotossico, con un'attività inibente la topoisomerasi II, la combinazione del dexrazoxano con la chemioterapia può aumentare il rischio di secondi tumori maligni primari.

Negli studi clinici, sono stati riportati casi di secondi tumori maligni primari in particolare leucemia mieloide acuta (LMA) e sindrome mielodisplastica (SMD), in pazienti pediatrici con linfoma di Hodgkin e leucemia linfoblastica acuta in trattamento con regimi di chemioterapia con diversi farmaci citotossici (per esempio etoposide, doxorubicina, ciclofosfamide) (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti adulti con cancro mammario è stata riportata con frequenza non comune LMA nel periodo post-marketing (vedere paragrafo 4.8).

In alcuni studi, è stata osservata un'alta incidenza di morte in gruppi trattati con dexrazoxano più chemioterapia rispetto a quelli trattati solo con chemioterapia. La possibilità che il dexrazoxano sia stato un fattore che ha contribuito allo squilibrio non può essere esclusa (vedere paragrafo 5.1).

È stata riportata una diminuzione significativa nel grado di risposta tumorale in uno studio su pazienti con cancro mammario avanzato trattate con doxorubicina e dexrazoxano rispetto a pazienti trattate con doxorubicina e placebo. Dal momento che sia il dexrazoxano sia la doxorubicina sono inibitori della

topoisomerasi, è possibile che il dexrazoxano possa interferire con l'efficacia antitumorale della doxorubicina. Non è quindi raccomandato l'uso del dexrazoxano in combinazione con terapia adiuvante per il cancro mammario o chemioterapia intesa come terapia curativa.

La combinazione di dexrazoxano con la chemioterapia può portare ad un aumentato rischio di tromboembolismo (vedere paragrafo 4.8).

Danno renale

La clearance del dexrazoxano e dei suoi metaboliti attivi può essere ridotta in pazienti con ridotta clearance della creatinina.

Pazienti con infarto miocardico

Non esistono dati a supporto dell'uso di dexrazoxano in pazienti con infarto miocardico occorso entro 12 mesi, pre-esistente scompenso cardiaco (incluso scompenso cardiaco clinico secondario a trattamento con antracicline), angina non controllata o malattia cardiaca valvolare sintomatica.

Uomini sessualmente attivi

Poiché il dexrazoxano è un agente citotossico, gli uomini sessualmente attivi devono continuare ad utilizzare efficaci metodi contraccettivi per almeno 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento con il dexrazoxano (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti con precedente storia di allergia al dexrazoxano o al razoxano

In pazienti trattati con dexrazoxano ed antracicline sono state osservate reazioni anafilattiche incluso angioedema, reazioni cutanee, broncospasmo, distress respiratorio, ipotensione e perdita di coscienza (vedere paragrafo 4.8). Prima della somministrazione deve essere attentamente valutata una precedente storia di allergia al dexrazoxano o al razoxano.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni controindicate:

Vaccino contro la febbre gialla: rischio di malattia vaccinica generalizzata ad esito fatale (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni non raccomandate:

Altri vaccini vivi attenuati: rischio di malattia sistemica, potenzialmente fatale. Il rischio è più alto nei pazienti già immunocompromessi a causa della malattia di base. Usare un vaccino inattivato ove disponibile (poliomielite) (vedere paragrafo 4.4).

Fenitoina: gli agenti citotossici possono ridurre l'assorbimento della fenitoina con conseguente esacerbazione delle convulsioni. Dexrazoxano non è raccomandato in combinazione con fenitoina.

Associazioni da valutare attentamente:

Ciclosporina, tacrolimus: eccessiva immunosoppressione con rischio di malattia linfoproliferativa.

Enaxozar può aumentare la tossicità ematologica indotta dalla chemioterapia o dalla radioterapia, pertanto si raccomanda un attento controllo dei parametri ematologici durante i primi due cicli di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi di interazione con il dexrazoxano sono limitati. Gli effetti sugli enzimi CYP450 o sui trasportatori del farmaco non sono stati studiati.

Enaxozar non deve essere miscelato con nessun altro medicinale durante l'infusione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

Sia gli uomini che le donne sessualmente attivi debbono utilizzare dei metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento. Per gli uomini la contraccezione deve essere continuata per almeno 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Enaxozar (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del dexrazoxano in donne in gravidanza. Studi su animali hanno riportato effetti embriotossici e teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani è sconosciuto. Enaxozar non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario.

Allattamento

Non esistono studi su animali sul passaggio del principio attivo e/o dei suoi metaboliti nel latte. Non è noto se il dexrazoxano e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. A causa del potenziale di insorgenza di reazioni avverse gravi nei bambini esposti al Enaxozar, le madri debbono interrompere l'allattamento durante la terapia con Enaxozar (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Gli effetti di Enaxozar sulla fertilità umana e animale non sono stati studiati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati di usare cautela quando guidano o usano macchinari se notano affaticamento durante il trattamento con Enaxozar.

4.8 Effetti indesiderati

Enaxozar è somministrato insieme a chemioterapia con antracicline e, di conseguenza, il contributo relativo delle antracicline e Enaxozar al profilo delle reazioni avverse potrebbe non essere chiaro. La maggior parte delle reazioni avverse sono ematologiche e gastroenterologiche, principalmente anemia, leucopenia, nausea, vomito e stomatiti, così come astenia e alopecia. Gli effetti mielosoppressivi di Enaxozar possono essere additivi a quelli della chemioterapia (vedere paragrafo 4.4). È stato riportato un aumento del rischio di sviluppo di secondi tumori maligni primari, in particolare LMA.

Reazioni avverse

La tabella seguente include le reazioni avverse riportate negli studi clinici e dai dati sull'uso post-marketing. A causa della natura spontanea delle segnalazioni post-marketing, tali eventi sono elencati con frequenza "non nota" se non sono già stati individuati come reazioni dagli studi clinici.

Le reazioni avverse sono classificate in ordine di frequenza, le più frequenti per prime e secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1

Infezioni ed infestazioni

Non comune Infezione, sepsi

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Non comune Leucemia mieloide acuta

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune Anemia, leucopenia.

Comune Neutropenia, trombocitopenia, neutropenia febbrile, granulocitopenia

Non comune Aplasia febbrile del midollo osseo, incremento della conta di eosinofili, incremento della conta dei neutrofili, incremento della conta delle piastrine, incremento della conta dei globuli bianchi, diminuzione della conta dei linfociti, diminuzione della conta dei monociti.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota Reazioni anafilattiche, ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune Anoressia

Patologie del sistema nervoso

Comune Parestesia, vertigini, mal di testa, neuropatia periferica

Non comune Sincope

Patologie dell'occhio

Comune Congiuntiviti

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune Vertigine, infezione dell'orecchio

Patologie cardiache

Comune Diminuzione della frazione di eiezione, tachicardia

Patologie vascolari

Comune Flebite

Non comune Trombosi venose, linfedema

Non nota Embolia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune Dispnea, tosse, faringite

Non comune Infezione del tratto respiratorio

Non nota Embolia polmonare

Patologie gastrointestinali

Molto comune Nausea, vomito, stomatite

Comune Diarrea, stipsi, dolore addominale, dispepsia

Non comune Gengivite, candidosi orale

Patologie epatobiliari

Comune Aumento delle transaminasi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune Alopecia

Comune Disturbi delle unghie, eritema

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune Astenia

Comune Infiammazione delle mucose, piressia, affaticamento, malessere, reazione nel sito di iniezione (incluso dolore, gonfiore, sensazione di bruciore, eritema, prurito, trombosi)

Non comune Edema, sete

Dati studi clinici

La tabella sopra mostra le reazioni avverse riportate negli studi clinici che hanno una ragionevole possibilità di un rapporto causale con dexrazoxano. Questi dati sono derivati da studi clinici su pazienti con cancro in cui Enaxozar era stato usato in combinazione con chemioterapia a base di antracicline, e dove in alcuni casi si è potuto definire un gruppo di controllo di pazienti sottoposti a chemioterapia da sola.

Pazienti che hanno ricevuto chemioterapia e dexrazoxano (n=375):

- Di questi il 76% è stato trattato per cancro mammario ed il 24% per vari tumori avanzati.
- Trattamento con Enaxozar: una dose media di 1010 mg/m² (mediana: 1000 mg/m²) in combinazione con doxorubicina, e una dose media di 941 mg/m² (mediana: 997 mg/m²) in combinazione con epirubicina.
- Trattamento chemioterapico ricevuto da pazienti trattati per cancro mammario: 45% terapia in combinazione con doxorubicina 50 mg/m² (prevalentemente con 5-fluorouracile e ciclofosfamide); 17% con sola epirubicina, 14% terapia di combinazione con epirubicina 60 o 90 mg/m² (prevalentemente con 5-fluorouracile e ciclofosfamide).

Pazienti che hanno ricevuto chemioterapia da sola (n=157)

- Tutti sono stati trattati per cancro mammario.
- Trattamento chemioterapico ricevuto: 43% epirubicina come agente singolo 120 mg/m²; 33% terapia di combinazione con doxorubicina 50mg/m² (prevalentemente con 5-fluoracile e ciclofosfamide); 24% terapia in combinazione con epirubicina a 60 o 90 mg/m² (prevalentemente con 5-fluoracile e ciclofosfamide).

Secondi tumori maligni primari

Sono state osservate leucemia mieloide acuta (LMA) / sindrome mielodisplastica (SMD) secondarie in pazienti pediatriche con linfoma di Hodgkin o leucemia linfoblastica acuta che hanno ricevuto dexrazoxano in combinazione con chemioterapia (vedere paragrafo 4.4). In pazienti adulti con cancro mammario è stata riportata con frequenza non comune LMA nel periodo post-marketing.

Profilo di sicurezza alla massima dose tollerata

La dose massima tollerata (MTD) di dexrazoxano quando somministrata come monoterapia per infusione breve ogni tre settimane per la cardioprotezione non è stata specificamente studiata. Negli studi sul dexrazoxano come citotossico la sua MTD si è dimostrata essere dipendente dalla posologia e dallo schema di dosaggio, e varia da 3750 mg/m² quando le infusioni brevi sono somministrate in dosi divise nell'arco di 3 giorni a 7420 mg/m² quando sono somministrato settimanalmente per 4 settimane; con mielosoppressione ed alterazioni dei test di funzionalità epatica come fattori dose limitanti. La MTD è più bassa in pazienti che sono stati pesantemente pre-trattati con chemioterapia, ed in quelli con pre-esistente immunosoppressione (ad esempio AIDS).

Le seguenti sono reazioni avverse riportate quando dexrazoxano è stato somministrato a dosi vicine alla MTD: neutropenia, trombocitopenia, nausea, vomito, e un incremento dei parametri epatici. Altri effetti tossici sono stati malessere, febbre lieve, aumento della clearance urinaria del ferro e dello zinco, anemia, coagulazione del sangue anormale, aumento transitorio dei trigliceridi e dei livelli di amilasi ed una diminuzione transitoria del livello serico del calcio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

È probabile che i segni ed i sintomi di sovradosaggio consistano in leucopenia, trombocitopenia, nausea, vomito, diarrea, reazioni cutanee e alopecia. Non esiste un antidoto specifico e deve essere fornito un trattamento sintomatico.

Il trattamento deve includere la profilassi ed il trattamento delle infezioni, la regolazione dei fluidi ed il mantenimento della nutrizione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici, codice ATC: V03AF02

Il meccanismo esatto attraverso il quale dexrazoxano esercita il suo effetto cardioprotettivo non è stato completamente chiarito comunque basandosi sulle evidenze disponibili, è stato suggerito il seguente meccanismo d'azione. La cardiotossicità dose-dipendente osservata durante la somministrazione di antracicline è dovuta allo stress ossidativo ferro dipendente dei radicali liberi indotto dalle antracicline sul muscolo cardiaco relativamente non protetto. Il dexrazoxano, un analogo dell'EDTA (acido etilendiamino-tetra-acetico), viene idrolizzato nelle cellule cardiache ad ICRF-198 mediante l'apertura degli anelli. Sia il dexrazoxano (ICRF-187) che l'ICRF-198 sono in grado di chelare gli ioni metallici. Generalmente si ritiene che essi possano fornire una cardioprotezione agendo come chelanti nei confronti degli ioni metallo e quindi prevenendo l'ossidazione riduttiva dei complessi Fe³⁺-antracicline dal redox ciclico e la formazione dei radicali liberi.

L'evidenza ottenuta dagli studi clinici fino ad oggi suggerisce un aumento del beneficio cardioprotettivo del dexrazoxano con l'aumento della dose cumulativa di antracicline.

Dexrazoxano non protegge dalla tossicità non cardiaca indotta dalle antracicline.

La maggioranza degli studi clinici controllati è stata effettuata in pazienti con cancro mammario avanzato. Sono stati rivisti i dati negli adulti trattati in 8 studi clinici randomizzati controllati, 780 pazienti che hanno ricevuto dexrazoxano più chemioterapia e 789 che hanno ricevuto chemioterapia da sola. La percentuale di morte in corso di studio era più alta con la combinazione di dexrazoxano più chemioterapia (5,0%) rispetto a quella con sola chemioterapia (3,4%). La differenza non era statisticamente significativa e non vi era nessuna consistente causa apparente, tuttavia il contributo di dexrazoxano a questa differenza non può essere escluso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa a pazienti oncologici, la cinetica serica del dexrazoxano segue generalmente un modello aperto a due compartimenti con un'eliminazione di primo ordine. Le concentrazioni plasmatiche massime osservate dopo 12-15 minuti di infusione di 1000 mg/m² sono di circa 80 µg/ml con un'area sotto la curva (AUC) di 130±15 mg.h/l. Le concentrazioni plasmatiche diminuiscono successivamente con un'emivita media di 2,2±1,2 ore. Il volume apparente di distribuzione è 44,0±3,9 l, suggerendo che il dexrazoxano si distribuisce principalmente nell'acqua totale del corpo. La clearance corporea totale del dexrazoxano negli adulti è stimata intorno a 14,4±1,6 l/h. Dexrazoxano ed i suoi metaboliti sono stati rilevati nel plasma e nelle urine degli animali e dell'uomo. La maggior parte della dose somministrata viene eliminata nelle urine, prevalentemente come dexrazoxano immodificato. L'escrezione urinaria totale di dexrazoxano immodificato è nell'ordine del 40%. Il legame delle proteine plasmatiche da parte di dexrazoxano è basso (2%) e non penetra nei fluidi cerebrospinali in quantità significativa. La clearance della sostanza attiva può essere ridotta nei pazienti con bassa clearance della creatinina. Esistono dati limitati sulle interazioni farmacocinetiche con agenti chemioterapici diversi dalla doxorubicina, epirubicina e ciclofosfamide, 5-fluorouracile e paclitaxel. Non sono stati condotti studi negli anziani e nei soggetti con insufficienza epatica o renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici indicano che dopo somministrazioni ripetute di dexrazoxano, gli organi bersaglio primari sono quelli a rapida divisione cellulare come il midollo osseo, il tessuto linfoide, i testicoli e la

mucosa gastrointestinale. Lo schema di dosaggio di Enaxozar è un fattore primario nel grado di tossicità prodotto a livello tissutale. Un'alta dose singola è meglio tollerata rispetto alla stessa dose somministrata più volte al giorno. Il dexrazoxano ha dimostrato possedere un'attività mutagenica. Il potenziale carcinogenico di dexrazoxano non è stato studiato. Tuttavia, la somministrazione prolungata di alte dosi di dexrazoxano, la miscela racemica della quale il dexrazoxano è il S (+)-enantiomero, è stata associata allo sviluppo di secondi tumori maligni (primariamente leucemia mieloide cronica). Gli studi di riproduzione animale hanno rivelato che dexrazoxano è embriotossico nei topi, ratti e conigli e si è rivelato teratogenico nei ratti e nei topi, sebbene sia stato usato uno schema di dosaggio differente in confronto a quello utilizzato nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non pertinente.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura:

500 mg: 2 anni

250 mg: 2 anni

Dopo la ricostituzione e la diluizione:

La stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 8 ore a 4°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e generalmente non devono essere più di 4 ore da 2 a 8°C (in frigorifero) e protetta dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura: Non conservare al di sopra dei 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito/diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini (vetro scuro di tipo I) che contengono 500 mg (250 mg) di polvere, chiusi con tappo in gomma bromobutilica e cappuccio a scatto in alluminio con disco in polipropilene colorato (flaconcini 500 mg: disco bianco; flaconcini 250 mg: disco giallo). Il prodotto è ulteriormente confezionato in un cartone esterno. Viene fornito in confezioni da 1x1 e 1x4 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Raccomandazioni per una sicura manipolazione

I prescrittori devono riferirsi a linee guida nazionali o comunque riconosciute per la manipolazione di agenti citotossici nell'utilizzo di Enaxozar. La ricostituzione deve essere eseguita solo da personale

istruito in un'area designata all'uso di agenti citotossici. La preparazione non deve essere effettuata da personale in gravidanza.

È raccomandato l'uso di guanti e di altri indumenti protettivi per prevenire il contatto con la pelle. Sono state segnalate reazioni cutanee a seguito di contatto con dexrazoxano.

Se la polvere o la soluzione di Enaxozar viene a contatto della pelle o delle mucose, l'area interessata deve essere immediatamente risciacquata in modo accurato con acqua.

Preparazione della somministrazione endovenosa

Ricostituzione di Enaxozar

Per la ricostituzione, il contenuto di ogni flacone da 500 mg (250 mg) deve essere disciolto in 25 ml (12,5 ml) di acqua per iniezioni. Il contenuto del flacone si discioglie in pochi minuti agitando delicatamente. La soluzione così ottenuta ha un pH di circa 1,8. Questa soluzione deve essere ulteriormente diluita prima della somministrazione al paziente.

Diluizione della soluzione ricostituita

Per evitare il rischio di tromboflebiti nel sito di iniezione, Enaxozar deve essere diluito prima dell'infusione con una delle soluzioni elencate nella tabella seguente. Devono essere usate preferibilmente soluzioni con un pH più elevato. Il volume finale è proporzionale al numero di flaconi di Enaxozar usate ed alla quantità di soluzione per infusione per la diluizione, che va da 12,5 a 100 ml per flacone.

La tabella seguente riassume i volumi finali ed il pH approssimativo del prodotto ricostituito e diluito per uno e quattro flaconcini di Enaxozar. Il volume minimo e massimo di soluzioni per infusione da utilizzare per flaconcino viene riportato nella tabella seguente.

Flaconcini 250 mg: Enaxozar 20 mg/ml Polvere per soluzione per infusione.

Soluzioni utilizzate per la diluizione	Volume di soluzione utilizzato per diluire 1 flacone di farmaco ricostituito	Volume finale raggiunto per 1 flacone	Volume finale raggiunto per 4 flaconi	pH (approssimativo)
Ringer lattato	12,5 ml	25 ml	100 ml	2.4
	50 ml	62,5 ml	250 ml	3.5
0.16 M Sodio Lattato *	12,5 ml	25 ml	100 ml	3.9
	50 ml	62,5 ml	250 ml	4.6

* Per raggiungere una concentrazione di 0,16 M, il Sodio lattato 11,2% deve essere diluito di un fattore di 6.

È generalmente raccomandato l'utilizzo di volumi di diluizione elevati (fino ad un massimo di 50 ml di fluidi per infusione aggiunti per 12,5 ml di Enaxozar ricostituito), al fine di incrementare il pH della soluzione finale. Se necessario, in base alle condizioni emodinamiche del paziente, possono essere utilizzati volumi di diluizione inferiori (con un minimo di 12,5 ml di fluidi per infusione aggiunti per 12,5 ml di Enaxozar ricostituito).

Flaconcini 500 mg: Enaxozar 20 mg/ml Polvere per soluzione per infusione.

Soluzioni utilizzate per la diluizione	Volume di soluzione utilizzato per diluire 1 flacone di farmaco ricostituito	Volume finale raggiunto per 1 flacone	Volume finale raggiunto per 4 flaconi	pH (approssimativo)
Ringer lattato	25 ml	50 ml	200 ml	2.4
	100 ml	125 ml	500 ml	3.5
0.16 M Sodio Lattato *	25 ml	50 ml	200 ml	3.9
	100 ml	125 ml	500 ml	4.6

* Per raggiungere una concentrazione di 0,16 M, il Sodio lattato 11,2% deve essere diluito di un fattore di 6.

È generalmente raccomandato l'utilizzo di volumi di diluizione elevati (fino ad un massimo di 100 ml di fluidi per infusione aggiunti per 25 ml di Enaxozar ricostituito), al fine di incrementare il pH della soluzione finale. Se necessario, in base alle condizioni emodinamiche del paziente, possono essere utilizzati volumi di diluizione inferiori (con un minimo di 25 ml di fluidi per infusione aggiunti per 25 ml di Enaxozar ricostituito).

Enaxozar è solo per uso singolo. Il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e generalmente non devono essere più di 4 ore da 2 a 8°C (in frigorifero) e protetta dalla luce.

I prodotti per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente per verificare la presenza di particelle in sospensione se la soluzione ed il contenitore lo permettono. Enaxozar è normalmente una soluzione da incolore a giallo immediatamente dopo la ricostituzione, ma una certa variabilità di colore può essere osservata con il tempo e non è indicativa di una perdita di attività se il prodotto è stato conservato secondo le raccomandazioni. Si raccomanda di gettare il prodotto se il colore subito dopo la ricostituzione non è da incolore a giallo.

Smaltimento

Qualsiasi soluzione non utilizzata deve essere smaltita in accordo alle norme locali. Adeguata cura e precauzione deve essere presa nello smaltimento degli oggetti utilizzati per la ricostituzione e la diluizione di Enaxozar.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
1020 Vienna
Austria

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040271013
040271025
040271037
040271049

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO