

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cardioxane 500 mg polvere per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere contiene 500 mg di dexrazoxano come sale cloridrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata sterile, apirogena, da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cardioxane è indicato negli adulti per la prevenzione della cardi tossicità cronica cumulativa causata dall'uso di antracicline in pazienti 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

Cardioxane 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 Cardioxane sia somministrato alla dose di 500 mg/m² quando è impiegato il dosaggio normalmente utilizzato di doxorubicina di 50 mg/m² o 600 mg/m² quando è impiegato il dosaggio normalmente utilizzato di epirubicina di 60 mg/m².

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni la sicurezza e l'efficacia di Cardioxane non sono ancora state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

Insufficienza renale

In pazienti con insufficienza renale da moderata a severa (clearance della creatinina < 40 ml/min) la dose di dexrazoxano deve essere ridotta del 50 % (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica

Debbono essere mantenute le proporzioni tra i dosaggi, ad esempio se il dosaggio di antraciclina è ridotto, il dosaggio di dexrazoxano deve essere ridotto 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

Cardioxane è controindicato nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni per i quali è previsto che sia somministrata una dose cumulativa inferiore a 300 mg/m² di doxorubicina o l'equivalente dose cumulativa di un'altra antraciclina (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Cardioxane è controindicato anche nelle seguenti circostanze:

- Ipersensibilità 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

Mielosoppressione

Con Cardioxane 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 Cardioxane.

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

Secondi tumori maligni primari

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.

I pazienti oncologici hanno un rischio aumentato di sviluppare secondi tumori maligni primari, indipendentemente dal trattamento. Anche i pazienti che hanno ricevuto una terapia per il cancro hanno un rischio aumentato di secondi tumori maligni primari.

La leucemia mieloide acuta (LMA) è stata riportata con frequenza non comune in pazienti adulti con cancro mammario, successivamente all'immissione in commercio (vedere paragrafo 4.8).

In studi clinici sono stati segnalati, in pazienti pediatriche, secondi tumori maligni primari, comprese la leucemia mieloide acuta (LMA) e la sindrome mielodisplastica (SMD), sia nei gruppi trattati con dexrazoxano che nei gruppi di controllo. Sebbene il numero di secondi tumori maligni primari fosse più elevato nel braccio trattato con dexrazoxano, non vi era alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi. In generale, negli studi pediatriche disponibili il tasso di secondi tumori maligni primari nel gruppo trattato con dexrazoxano è simile a quello rilevato per le popolazioni interessate in altri studi (dati storici). Tuttavia, l'effetto a lungo termine di dexrazoxano sui secondi tumori maligni primari non è noto e non può essere stabilito sulla base dei dati disponibili. Negli studi clinici, sono stati riportati casi di secondi tumori maligni primari in particolare LMA e sindrome mielodisplastica (SMD), in pazienti pediatriche 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).

Interferenza con la chemioterapia

Dal momento che sia il dexrazoxano sia le antracicline sono inibitori della topoisomerasi, è stato ipotizzato che il dexrazoxano possa interferire con l'efficacia antitumorale delle antracicline in base al meccanismo di azione. Tuttavia, nella maggior parte degli studi su adulti non è stata identificata alcuna differenza significativa nel tasso di risposta e nella sopravvivenza complessiva tra i gruppi

trattati con dexrazoxano e quelli di controllo. È stata riscontrata una riduzione significativa del tasso di risposta tumorale in uno studio su pazienti con tumore mammario avanzato trattati con doxorubicina e dexrazoxano rispetto ai pazienti trattati con doxorubicina e placebo. In questo studio il tasso di risposta al placebo è stato considerato elevato (60,5%), fattore che potrebbe contribuire a spiegare la differenza osservata nel tasso di risposta. Nonostante la differenza nei tassi di risposta, in questo studio non vi era alcuna differenza significativa nel tempo di progressione o nella sopravvivenza complessiva tra i pazienti che avevano ricevuto il dexrazoxano o il placebo.

Nessuno studio pediatrico ha riportato differenze nell'outcome oncologico (sopravvivenza libera da eventi) tra i gruppi trattati con dexrazoxano e quelli trattati con le sole antracicline.

Pazienti con insufficienza renale

La clearance di dexrazoxano e dei suoi metaboliti attivi può essere ridotta in pazienti con ridotta clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi del fegato

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

Pazienti con patologie cardiache

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

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

Tromboembolismo

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

Donne potenzialmente fertili/Contracezione negli uomini e nelle donne

Poiché il dexrazoxano è un agente citotossico, gli uomini e le donne sessualmente attivi devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento. Gli uomini e le donne devono prolungare l'uso di metodi contraccettivi efficaci per almeno 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento con il dexrazoxano (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti geriatrici (65 anni e oltre)

Non ci sono studi clinici che mettono a confronto l'efficacia o la sicurezza di dexrazoxano in pazienti geriatrici rispetto a pazienti giovani. Tuttavia, in generale, è necessario procedere con cautela nel trattamento di pazienti anziani a causa della loro maggiore assunzione di altri medicinali, del tasso più elevato di patologie concomitanti e della possibile riduzione nelle funzionalità epatica, renale o cardiaca.

Reazioni anafilattiche

In pazienti trattati con Cardioxane ed antracicline sono state osservate reazioni anafilattiche incluso angioedema, reazioni cutanee, broncospasma, 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 (vedere paragrafo 4.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Cardioxane viene escreto immutato per via renale e metabolizzato da diidropirimidina amidoidrolasi (DHPase) nei metaboliti del fegato e dei reni mediante l'apertura degli anelli. La somministrazione congiunta di doxorubicina (da 50 a 60 mg/m²) o di epirubicina (da 60 a 100 mg/m²) non ha influito in maniera significativa sulla farmacocinetica di Cardioxane.

Secondo alcuni studi, Cardioxane non ha influito sulla farmacocinetica di doxorubicina. Gli studi mostrano evidenze limitate che suggeriscono che la clearance di epirubicina può essere aumentata se si somministra precedentemente il dexrazoxano, questo si è verificato a dosaggi elevati di epirubicina (120-135 mg/m²).

Cardioxane 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).

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

Impiego concomitante controindicato:

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

Impiego concomitante sconsigliato:

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).

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

Impiego concomitante da valutare attentamente:

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

Popolazione pediatrica

Sono stati eseguiti studi di interazione solo negli adulti.

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 le donne e gli uomini la contraccezione deve essere prolungata per almeno 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Cardioxane (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. Cardioxane è usato con antracicline, che hanno proprietà citotossiche, mutagene ed embriotossiche note. Cardioxane 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 lattanti esposti al Cardioxane l'allattamento è controindicato durante il trattamento con Cardioxane (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Gli effetti di Cardioxane sulla fertilità umana non sono stati studiati.

Gli studi disponibili sugli animali mostrano dati limitati sulla fertilità, tuttavia sono stati osservati cambiamenti nei testicoli di ratti e cani in seguito a somministrazioni ripetute (vedere paragrafo 5.3).

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

Cardioxane altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di usare cautela quando guidano veicoli o usano macchinari se notano affaticamento durante il trattamento con Cardioxane.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Cardioxane è somministrato insieme a chemioterapia con antracicline e, di conseguenza, il contributo relativo delle antracicline e Cardioxane al profilo delle reazioni avverse può 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 Cardioxane possono essere additivi a quelli della chemioterapia (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle 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).

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, aplasia midollare febbrile, conta dei leucociti diminuita

Non comune Conta eosinofila aumentata, conta dei neutrofili aumentata, conta delle piastrine aumentata, conta dei leucociti aumentata, conta linfocitaria diminuita, conta dei monociti diminuita.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota Reazione anafilattica, ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune Anoressia

Patologie del sistema nervoso

Comune Parestesia, capogiro, mal di testa, neuropatia periferica

Non comune Sincope

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune Vertigine, infezione auricolare

Patologie cardiache

Comune Frazione di eiezione ridotta, tachicardia

Patologie vascolari

Comune Flebite

Non comune Trombosi venosa, linfedema

Non nota Embolia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune Dispnea, tosse, faringite, infezioni 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 Transaminasi aumentate

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune Alopecia

Comune Patologia delle unghie, eritema

Non comune Cellulite

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune Astenia

Comune Infiammazione della mucosa, piressia, stanchezza, malessere, reazione in sede di iniezione (inclusi dolore, tumefazione, sensazione di bruciore, eritema, prurito, trombosi), edema

Non comune Sete

Tabella 1Dati studi clinici

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

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

- Di questi il 76% è stato trattato per cancro mammario ed il 24% per vari tumori avanzati.

- Trattamento con Cardioxane: una dose media di 1.010 mg/m² (mediana: 1.000 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 in 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 50 mg/m² (prevalentemente con 5-fluorouracile e ciclofosfamide); 24% terapia in combinazione con epirubicina a 60 o 90 mg/m² (prevalentemente con 5-fluorouracile e ciclofosfamide).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Secondi tumori maligni primari

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 somministrato come monoterapia per infusione breve ogni tre settimane per la cardioprotezione non è stata specificatamente 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 3.750 mg/m² quando le infusioni brevi sono somministrate in dosi divise nell'arco di 3 giorni a 7.420 mg/m² quando sono somministrate 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 Cardioxane 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.

Popolazione pediatrica

L'esperienza sulla sicurezza nei bambini si basa principalmente su dati di letteratura relativi a studi clinici su leucemia linfoblastica acuta, linfoma non-Hodgkin, linfoma di Hodgkin e osteosarcoma e dati successivi all'immissione in commercio.

Nei pazienti pediatrici sono stati riportati secondi tumori maligni primari, incluse la leucemia mieloide acuta (LMA) e la sindrome mielodisplastica (SMD), in studi clinici sia nei gruppi trattati con dexrazoxano che nei gruppi di controllo. Sebbene il numero di secondi tumori maligni primari fosse più elevato nel braccio con dexrazoxano, non vi era alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi. Inoltre, l'effetto a lungo termine di dexrazoxano sui secondi tumori maligni primari non è noto (non può essere stabilito sulla base dei dati disponibili) (vedere paragrafo 4.4).

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo esatto attraverso il quale il 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 da 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 prevenendo quindi l'entrata del complesso Fe³⁺-antraciclina nel ciclo redox e la formazione di radicali reattivi..

Efficacia e sicurezza clinica

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 ed è stato utilizzato un rapporto di dosaggio di dexrazoxano:doxorubicina di 20:1 o 10:1. In due studi clinici che hanno utilizzato il rapporto di dosaggio più elevato (uno nel cancro mammario e uno nel carcinoma polmonare a piccole cellule) è stato riportato un tasso di decesso più elevato nei gruppi trattati con dexrazoxano oltre alla chemioterapia rispetto a quelli trattati con la sola chemioterapia o con placebo. Il rapporto di dosaggio è stato conseguentemente ridotto a 10:1 in entrambi gli studi e non sono state riportate differenze significative nella sopravvivenza nei pazienti trattati con il rapporto di dosaggio inferiore. Tuttavia, un certo numero di studi in cui è stato utilizzato il rapporto di dosaggio più elevato durante tutta la durata dello studio non ha riportato alcuna differenza nella sopravvivenza.

Popolazione pediatrica:

Ci sono dati limitati sull'efficacia nei bambini. I dati derivano principalmente da studi del Children's Oncology Group (COG), pubblicati in BL Asselin *et al*: J. Clin. Oncol. 2016 e CL Schwartz *et al* *Pediatr. Blood Cancer* 2016.

Lo studio P9404 (BL Asselin *et al*: J. Clin. Oncol. 2016) ha valutato l'efficacia cardioprotettiva e la sicurezza di dexrazoxano in aggiunta alla chemioterapia che includeva una dose cumulativa di doxorubicina di 360 mg/m² per il trattamento di bambini e adolescenti con recente diagnosi di leucemia linfoblastica acuta a cellule T (LLAT) o linfoma non-Hodgkin linfoblastico (L-NHL). Tra giugno 1996 e settembre 2001 i pazienti sono stati randomizzati per ricevere il trattamento con doxorubicina con (n = 273) o senza (n = 264) dexrazoxano (rapporto dexrazoxano:doxorubicina di 10: 1). Dexrazoxano è stato somministrato per infusione in bolo immediatamente prima di ogni dose

di doxorubicina. Gli effetti cardiaci sono stati valutati tramite misurazioni ecocardiografiche della struttura e della funzione ventricolare sinistra.

Le caratteristiche basali della popolazione generale dello studio erano le seguenti: età media alla diagnosi di 9,2 anni, sesso maschile (75,8%), bianchi (66%), LLAT (67%). Il trattamento utilizzato era modificato rispetto al protocollo di studio DFCI ALL-87-01 con o senza metotressato ad alto dosaggio e tutti i pazienti avevano ricevuto irradiazioni craniche.

Non è stata segnalata insufficienza cardiaca tra i pazienti in nessun momento durante il trattamento o il follow-up. Dei cinque pazienti nei quali, nel corso della terapia, si è verificata una tossicità cardiaca di grado 3 o 4, due hanno avuto aritmie (n = 1 nel gruppo dexrazoxano), e tre una ridotta frazione di accorciamento LV (tutti erano nel gruppo non-dexrazoxano). Tutti e cinque avevano ricevuto dosi elevate di metotressato e avevano una grave infezione quando si è verificata la tossicità cardiaca. Tutti i pazienti sono guariti e hanno completato la chemioterapia, compresa la doxorubicina. I livelli di cTnT sia al basale che durante il trattamento erano disponibili per 160 pazienti. La probabilità di avere livelli aumentati di cTnT era più bassa nel gruppo dexrazoxano (odds ratio 0,23; 95% CI, 0,05-1,11; p = 0,067).

Al basale, i punteggi z medi per la frazione di accorciamento LV e il rapporto spessore-dimensione LV erano simili tra i gruppi di trattamento. Il punteggio z medio per lo spessore parietale LV al basale nel gruppo trattato con dexrazoxano era significativamente più basso rispetto al gruppo non-dexrazoxano. Lo spessore parietale LV era peggiore dopo il trattamento nel gruppo di trattamento non-dexrazoxano rispetto a quello del gruppo trattato con dexrazoxano. Dopo il trattamento con doxorubicina, i punteggi z medi erano inferiori rispetto a quelli previsti per l'età per tutti i bambini, ma non erano significativamente differenti tra i gruppi; il punteggio medio era sempre più vicino alla normalità per il gruppo con dexrazoxano. I punteggi z medi per la frazione di accorciamento del ventricolo sinistro, lo spessore parietale LV e il rapporto spessore-dimensione LV a tre anni nei bambini trattati con dexrazoxano non erano significativamente differenti dai punteggi dei bambini sani; nel gruppo non-dexrazoxano, invece, questi punteggi z sono rimasti tutti significativamente ridotti rispetto ai bambini sani. I punteggi z medi per la frazione di accorciamento, lo spessore parietale e il rapporto spessore-dimensione del ventricolo sinistro misurati 3 anni dopo la diagnosi erano peggiori nel gruppo trattato con la sola doxorubicina (n = 55 per gruppo; P ≤ 0,01 per tutti i confronti).

La sopravvivenza libera da eventi a 5 anni (con errore standard) non differiva tra i gruppi: 76,7% (2,7%) per il gruppo con dexrazoxano versus 76,0% (2,7%) per il gruppo con la sola doxorubicina (p = 0,9) (vedere anche i paragrafi 4.2, 4.3, 4.4 e 4.8). La frequenza di grave tossicità ematologica di grado 3 o 4, infezioni, eventi del sistema nervoso centrale e decessi per tossicità era simile in entrambi i gruppi.

In uno studio non randomizzato (P9754, CL Schwartz *et al* *Pediatr. Blood Cancer* 2016) in pazienti con osteosarcoma non metastatico (età media 13 anni, range 3-30 anni) in cui tutti i pazienti in trattamento con doxorubicina (450-600 mg/m²) hanno ricevuto anche dexrazoxano (rapporto dexrazoxano:doxorubicina di 10: 1) (242 pazienti esposti ad almeno 450 mg/m² di doxorubicina e 101 esposti a 600 mg/m²), si è verificata una disfunzione ventricolare sinistra di grado 1 o 2 in cinque pazienti, ed è stata transitoria in almeno quattro di loro. In due di questi pazienti, doxorubicina è stata conseguentemente interrotta. Non è stata osservata alcuna cardiomiopatia (disfunzione ventricolare) di grado 3, 4 o 5. Un altro paziente ha riportato un incremento di cTnT nel siero di grado 3 con doxorubicina 600 mg/m² senza disfunzione miocardica documentata. I valori della frazione di accorciamento del ventricolo sinistro provenienti da 104 pazienti valutabili sono stati convertiti in punteggi z (FSZ) per verificare le variazioni nella funzione cardiaca dal momento dell'arruolamento. È stato constatato che i FSZ erano diminuiti in modo statisticamente significativo con l'aumentare del tempo, con una variazione pari a $-0,017 \pm 0,009$ di una unità standardizzata (punteggio z di 1) per settimana (variazione annua stimata di 0,9 unità FSZ). L'assegnazione alla terapia standard (450 mg/m² di doxorubicina) o l'intensificazione (600 mg/m² doxorubicina) non aveva correlazioni con le variazioni nei FSZ. In termini di cardiotoxicità clinica, misurazioni dei biomarker e analisi dei FSZ, il rischio di cardiomiopatia acuta era basso, date le dosi cumulative da 450 mg/m² a 600 mg/m² di doxorubicina (vedere anche paragrafi 4.2, 4.3, 4.4 e 4.8).

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 1.000 mg/m² sono di circa 80 µg/ml con un'area sotto la curva (AUC) di 130 ± 27 mg.h/l. Le concentrazioni plasmatiche diminuiscono successivamente con un'emivita media di 2,2 ± 0,42 ore. La clearance corporea totale del dexrazoxano negli adulti è stimata intorno a 14,4 ± 2,8 l/h.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione è 44,0 ± 3,9 l, suggerendo che il dexrazoxano si distribuisce principalmente nell'acqua totale del corpo. Il legame delle proteine plasmatiche da parte di dexrazoxano è basso (2 %) e non penetra nei fluidi cerebrospinali in quantità significativa dal punto di vista clinico.

Biotrasformazione e metabolismo

Cardioxane ed i suoi metaboliti sono stati rilevati nel plasma e nelle urine degli animali e dell'uomo.

Eliminazione

L'escrezione urinaria svolge un ruolo importante nell'eliminazione del dexrazoxano. L'escrezione urinaria totale di dexrazoxano immodificato è nell'ordine del 40 %.

Popolazioni particolari

Pazienti pediatrici

I dati farmacocinetici estremamente limitati nei bambini suggeriscono che, sebbene i valori assoluti della clearance fossero più elevati, i valori normalizzati per l'area della superficie corporea non sono significativamente diversi da quelli degli adulti.

Pazienti geriatrici

Non sono stati condotti studi con dexrazoxano su pazienti in età avanzata. La clearance della sostanza attiva può essere ridotta in pazienti anziani e nei pazienti con bassa clearance della creatinina.

Insufficienza epatica

Non sono stati condotti studi in soggetti con insufficienza epatica.

Insufficienza renale

Rispetto ai soggetti normali (clearance della creatinina (ClCr) > 80 ml/min), l'esposizione è stata 2 volte maggiore nei soggetti con insufficienza renale moderata (ClCr da 30 a 50 ml/min) o grave (ClCr < 30 ml/min). Un modello ha suggerito che l'esposizione equivalente (AUC_{0-inf}) potrebbe essere raggiunta se si riducesse il dosaggio del 50 % nei soggetti con clearance della creatinina inferiore a 40 ml/min rispetto ai soggetti di controllo (ClCr > 80 ml/min).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità con dosaggi ripetuti

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. La somministrazione di dexrazoxano è stata associata ad atrofia testicolare nei ratti a partire da livelli di dosaggio endovenoso di 25 mg/kg e nei cani a un livello di dosaggio di 20 mg/kg/settimana.

Lo schema di dosaggio di Cardioxane 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.

Mutagenicità

Il dexrazoxano ha dimostrato di possedere un'attività mutagenica e genotossica sia in studi *in vitro* che *in vivo*.

Carcinogenicità

Il potenziale carcinogenico di dexrazoxano non è stato studiato. Tuttavia, la somministrazione prolungata di alte dosi di razoxano, la miscela racemica della quale il dexrazoxano è il S (+)-enantiomero, è stata associata allo sviluppo di neoplasie ematopoietiche nei topi femmina, neoplasie linfatiche nei topi femmina e adenocarcinoma uterino nei ratti femmina.

Teratogenicità o tossicità riproduttiva

Gli studi disponibili sugli animali mostrano dati limitati sulla fertilità, tuttavia sono stati osservati cambiamenti nei testicoli di ratti e cani in seguito a somministrazioni ripetute.

Gli studi di riproduzione animale hanno rilevato che razoxano è embriotossico nei topi, ratti e conigli e si è rivelato teratogeno nei ratti e nei topi (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura:

3 anni

Dopo ricostituzione e diluizione:

La stabilità chimica e fisica in uso di Cardioxane una volta ricostituito e successivamente diluito è di 4 ore a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, Cardioxane una volta ricostituito e successivamente diluito deve essere usato immediatamente. Se il prodotto non è usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 4 ore a temperature comprese tra 2°C e 8°C (in frigorifero), al riparo dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura: Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cardioxane è disponibile in flaconcini di vetro marrone tipo I, contenenti 500 mg di polvere, chiusi con tappo di gomma clorobutilica e alternativamente capsula di alluminio con linguetta a strappo in polipropilene oppure capsula a strappo interamente in alluminio con una striscia pretagliata. Il

prodotto è successivamente inserito in una scatola di cartone. Cardioxane è fornito in confezioni da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Raccomandazioni per un uso sicuro

I prescrittori devono riferirsi a linee guida nazionali o comunque riconosciute per la manipolazione di agenti citotossici nell'utilizzo di Cardioxane. 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 cute. Sono state segnalate reazioni cutanee a seguito del contatto con Cardioxane. Se la polvere o la soluzione di Cardioxane viene a contatto della cute o delle mucose, l'area interessata deve essere immediatamente risciacquata abbondantemente con acqua.

Preparazione della somministrazione endovenosa

Ricostituzione di Cardioxane:

Per la ricostituzione, il contenuto di ogni flaconcino deve essere disciolto in 25 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Il contenuto del flaconcino si dissolverà in alcuni minuti con un leggero scuotimento. La soluzione ottenuta ha un pH approssimativamente di 1,6. Questa soluzione deve essere ulteriormente diluita prima della somministrazione al paziente.

Diluzione di Cardioxane:

Per evitare il rischio di tromboflebiti nel sito di iniezione, Cardioxane deve essere diluito prima dell'infusione con una delle soluzioni elencate nella tabella seguente. Debbono essere usate preferibilmente soluzioni con un pH più alto. Il volume finale è proporzionale al numero di flaconcini di Cardioxane usati e la quantità di liquido per infusione per la diluizione, che può essere compreso tra 25 ml e 100 ml per flaconcino.

La tabella seguente sintetizza il volume finale ed il pH approssimativo del prodotto ricostituito e diluito per un flaconcino e per quattro flaconcini di Cardioxane. Il volume minimo e massimo di liquido per infusione da usare è mostrato nella tabella seguente.

Soluzioni utilizzate per la diluizione	Volume di soluzione utilizzato per diluire 1 flaconcino contenente Cardioxane ricostituito	Volume finale da 1 flaconcino	Volume finale da 4 flaconcini	pH (approssimativo)
Ringer lattato	25 ml 100 ml	50 ml 125 ml	200 ml 500 ml	2,2 3,3
0,16 M sodio lattato*	25 ml 100 ml	50 ml 125 ml	200 ml 500 ml	2,9 4,2

* Sodio lattato 11,2 % deve essere diluito con un fattore di 6 per raggiungere la concentrazione di 0,16 M.

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

Cardioxane è solo per uso singolo. Il prodotto ricostituito e successivamente diluito deve essere usato immediatamente o entro 4 ore se conservato tra 2 °C e 8 °C.

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. Cardioxane è normalmente una soluzione da incolore a gialla immediatamente dopo la ricostituzione, ma una certa variabilità di colore può essere osservata nel tempo e non è indicativa di una perdita di attività se il prodotto è

stato conservato secondo le raccomandazioni. Si raccomanda comunque di gettare il prodotto se il colore subito dopo la ricostituzione non è da incolore a giallo.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Adeguata cura e precauzione deve essere presa nello smaltimento degli oggetti utilizzati per la ricostituzione e la diluizione di Cardioxane.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Clinigen Healthcare B.V
Schiphol Boulevard 359-WTC Schiphol Airport D Tower 11 TH Flor – 1118BJ Schiphol

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

AIC n. 028223016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 febbraio 1992
Data del rinnovo più recente: 15 febbraio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO