

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cardioxane 500 mg polvo para solución para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de polvo contiene 500 mg de dexrazoxano como sal hidrocloreuro.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo liofilizado estéril, blanco a blanquecino, libre de pirógenos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Cardioxane está indicado en adultos para la prevención de la cardiotoxicidad crónica acumulativa causada por el uso de antraciclinas en pacientes con cáncer de mama avanzado y/o metastásico que han recibido tratamiento con una dosis acumulativa previa de 300 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina o una dosis acumulativa previa de 540 mg/m<sup>2</sup> de epirubicina, cuando se requiera un tratamiento adicional con antraciclinas.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Cardioxane se administra mediante una perfusión intravenosa corta (15 minutos), aproximadamente 30 minutos antes de la administración de antraciclinas, con una dosis igual a 10 veces la dosis equivalente de doxorubicina y 10 veces la dosis equivalente de epirubicina.

Por lo tanto, se recomienda administrar a una dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> cuando se utiliza la pauta de dosificación habitual de doxorubicina de 50 mg/m<sup>2</sup> o a una dosis de 600 mg/m<sup>2</sup> cuando se utiliza la pauta de dosificación habitual de epirubicina de 60 mg/m<sup>2</sup>.

##### *Población pediátrica*

No se han establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2.

##### *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 40 ml/min) la dosis de dexrazoxano debe reducirse un 50 % (ver sección 4.4).

##### *Insuficiencia hepática*

La proporción de dosis debe mantenerse, es decir, si se reduce la dosis de antraciclina la dosis de dexrazoxano se debe reducir consecuentemente.

##### Forma de administración

Vía intravenosa.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### 4.3. Contraindicaciones

- Cardioxane está contraindicado en niños de 0 a 18 años que está previsto que reciban una dosis acumulada inferior a 300 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina o la dosis acumulada equivalente de otra antraciclina (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Cardioxane también está contraindicado en las siguientes circunstancias:

- Pacientes con hipersensibilidad a dexrazoxano
- Lactancia (ver sección 4.6)
- Vacunación concomitante con vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5).

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Mielosupresión

Se han notificado efectos mielosupresores con Cardioxane que pueden sumarse a los de la quimioterapia (ver sección 4.8). En los pacientes tratados con dexrazoxano pueden ser más bajos los recuentos celulares en el nadir. Por lo tanto es necesario realizar un control hematológico. La leucopenia y la trombocitopenia generalmente remiten rápidamente tras la interrupción del tratamiento.

Con dosis más altas de quimioterapia, en las que la dosis supera 1.000 mg/m<sup>2</sup>, la mielosupresión puede aumentar significativamente.

#### Segundos procesos malignos primarios

Puesto que dexrazoxano es un agente citotóxico, con actividad inhibitoria de la topoisomerasa II, la combinación de dexrazoxano con quimioterapia puede suponer un aumento en el riesgo de segundos procesos malignos primarios.

Los pacientes oncológicos tienen más riesgo de sufrir segundos procesos malignos primarios, independientemente del tratamiento. Los pacientes que han recibido tratamiento contra el cáncer también corren más riesgo de padecer segundos procesos malignos primarios.

Se han descrito casos poco frecuentes de leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes adultos con cáncer de mama después de la comercialización (ver sección 4.8)

En pacientes pediátricos, se han descrito segundos procesos malignos primarios, entre otras, leucemia mieloide aguda (LMA) y síndrome mielodisplásico (SMD), en los grupos tanto de dexrazoxano como de control de los ensayos clínicos. Aunque los segundos procesos malignos primarios fueron numéricamente superiores en el grupo de dexrazoxano, no hubo diferencias estadísticas entre los grupos. En general, las tasas de los segundos procesos malignos primarios en el grupo de dexrazoxano de los estudios pediátricos disponibles son parecidas a las determinadas para poblaciones pertinentes de otros estudios (datos históricos). Sin embargo, se desconoce el efecto a largo plazo del dexrazoxano en segundos procesos malignos primarios y no puede calcularse a partir de los datos disponibles.

En los ensayos clínicos se han notificado segundos procesos malignos primarios, en particular LMA y síndrome mielodisplásico (SMD) en pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin y leucemia linfoblástica aguda que reciben regímenes de quimioterapia incluyendo varios citotóxicos (p.ej. etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida) (ver sección 4.8).

#### Interferencia con la quimioterapia

Puesto que dexrazoxano y doxorubicina son inhibidores de la topoisomerasa, se ha sugerido que el dexrazoxano podría interferir con la eficacia antitumoral de las antraciclinas basándose en el mecanismo de acción. Sin embargo, en la mayoría de los estudios en adultos no se han identificado diferencias significativas en la tasa de respuesta y la supervivencia global entre el grupo de dexrazoxano y el grupo de control. Se notificó también una reducción significativa en la tasa de respuesta tumoral en un estudio de pacientes con cáncer de mama avanzado tratadas con doxorubicina y dexrazoxano en comparación con pacientes tratadas con doxorubicina y placebo. En este estudio, la tasa de respuesta del placebo se considera alta (60,5 %), lo que puede ser un factor que contribuyera a la diferencia observada en la tasa de respuesta. A pesar de las diferencias en las tasas de respuesta, no hubo una diferencia significativa en el tiempo hasta la progresión o la supervivencia global entre los pacientes que habían recibido dexrazoxano o placebo en este estudio.

En ningún estudio pediátrico se han notificado diferencias en los desenlaces oncológicos (supervivencia sin acontecimientos) entre los grupos tratados con dexrazoxano y los tratados con antraciclina en monoterapia.

#### Pacientes con insuficiencia renal

El aclaramiento de dexrazoxano y sus metabolitos activos puede disminuir en pacientes con el aclaramiento de creatinina reducido (ver sección 4.2).

#### Trastornos hepáticos

Como se observó ocasionalmente disfunción hepática en pacientes tratados con dexrazoxano (ver sección 4.8), se recomienda que las pruebas de la función hepática se realicen antes y durante la administración de dexrazoxano en pacientes con trastornos conocidos de la función hepática.

#### Pacientes con trastornos cardíacos

Debe mantenerse el control cardíaco estándar asociado con el tratamiento con doxorubicina o epirubicina.

No existen datos que respalden el uso de dexrazoxano en pacientes que hayan sufrido infarto de miocardio en los últimos 12 meses, insuficiencia cardíaca preexistente (incluyendo insuficiencia cardíaca clínica secundaria a un tratamiento con antraciclina), angina de pecho no controlada o valvulopatía cardíaca sintomática.

#### Tromboembolismo

La combinación de dexrazoxano con quimioterapia puede suponer un aumento del riesgo de tromboembolismo (ver sección 4.8).

#### Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en varones y mujeres

Puesto que dexrazoxano es un agente citotóxico, los hombres y mujeres sexualmente activos deben utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. Para las mujeres y los hombres, la anticoncepción deberá continuar durante al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento con dexrazoxano (ver sección 4.6).

#### Pacientes de edad avanzada

No hay ensayos clínicos que comparen la eficacia o seguridad del dexrazoxano en pacientes geriátricos y en pacientes más jóvenes. Sin embargo, en general, se precisa precaución al tratar a pacientes de edad avanzada debido a su mayor uso de otros medicamentos, tasas más altas de enfermedades concomitantes y posible función hepática, renal o cardíaca reducida.

#### Reacción anafiláctica

Se han observado casos de reacción anafiláctica incluyendo angioedema, reacciones en la piel, broncoespasmo, problemas respiratorios, hipotensión y pérdida de conciencia en pacientes tratados con dexrazoxano y antraciclinas (ver sección 4.8). Antes de la administración deberán considerarse cuidadosamente los antecedentes de alergia a dexrazoxano (ver sección 4.3).

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cardioxane se excreta sin cambios por vía renal y también es metabolizado por dihidropirimidina amidohidrolasa (DHPasa) en el hígado y el riñón en metabolitos en forma de anillo abierto. La coadministración de doxorubicina (50 a 60 mg/m<sup>2</sup>) o epirubicina (60 a 100 mg/m<sup>2</sup>) no afectó significativamente a la farmacocinética de Cardioxane.

En los estudios, Cardioxane no afectó a la farmacocinética de doxorubicina. Existen evidencias limitadas derivadas de los estudios que sugieren que el aclaramiento de epirubicina puede ser mayor cuando se ha administrado previamente dexrazoxano. Esto ocurrió con dosis altas de epirubicina (120-135 mg/m<sup>2</sup>).

Cardioxane puede aumentar la toxicidad hematológica producida por la quimioterapia o la radiación, requiriendo un control exhaustivo de los parámetros hematológicos durante los dos primeros ciclos de tratamiento (ver sección 4.4).

Cardioxane no debe mezclarse con ningún otro medicamento durante la perfusión.

##### Uso concomitante contraindicado:

Vacuna de la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad vacunal generalizada mortal (ver sección 4.3).

##### Uso concomitante no recomendado:

Otras vacunas vivas atenuadas: riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal. El riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunosuprimidos por su enfermedad subyacente. Se utilizará una vacuna inactivada cuando la haya (poliomielitis).

Fenitoína: los agentes citotóxicos podría reducir la absorción de la fenitoína y agravar las convulsiones. No se recomienda la administración de dexrazoxano en combinación con fenitoína.

##### Uso concomitante a valorar minuciosamente:

Ciclosporina, Tacrolimus: excesiva inmunosupresión con riesgo de trastorno linfoproliferativo.

##### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Los hombres y mujeres sexualmente activos deben utilizar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento. Para las mujeres y los hombres, la anticoncepción deberá continuar durante al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento con Cardioxane (ver sección 4.4).

##### Embarazo:

No hay datos adecuados sobre el uso de dexrazoxano en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado efectos embriotóxicos y teratógenos (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo para los humanos. Cardioxane se usa con antraciclinas que se sabe que tienen propiedades citotóxicas, mutagénicas y embriotóxicas. Este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

##### Lactancia:

No existen estudios en animales sobre el paso del principio activo y/o sus metabolitos a la leche. Se desconoce si dexrazoxano y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido al potencial riesgo de reacciones adversas graves en lactantes expuestos a Cardioxane, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento (ver sección 4.3).

#### Fertilidad:

No se han estudiado los efectos de Cardioxane sobre la fertilidad en humanos. Existen datos limitados sobre la fertilidad derivados de estudios en animales, pero se observaron cambios testiculares en ratas y perros después de dosis repetidas (ver sección 5.3).

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Deberá advertirse a los pacientes que tengan cuidado al conducir o utilizar máquinas si presentan fatiga durante el tratamiento con este medicamento .

#### **4.8. Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Cardioxane se administra junto con quimioterapia con antraciclinas y, consecuentemente, la contribución relativa de las antraciclinas y Cardioxane al perfil de reacciones adversas puede no estar claro. Las reacciones adversas más frecuentes son reacciones hematológicas y gastroenterológicas, principalmente anemia, leucopenia, náuseas, vómitos y estomatitis, así como astenia y alopecia. Los efectos mielosupresores de Cardioxane pueden ser aditivos a los de la quimioterapia (ver sección 4.4).

##### Lista de reacciones adversas en forma de tabla

La siguiente tabla incluye reacciones de los ensayos clínicos y del uso post-comercialización. Debido a la naturaleza espontánea de las notificaciones post-comercialización, estos acontecimientos se enumeran con la frecuencia “no conocida” si no estaban previamente identificados como reacciones de los ensayos clínicos.

*Las reacciones adversas están ordenadas en grupos de frecuencia, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).*

Tabla 1

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Poco frecuentes	Infeción, sepsis
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	
Poco frecuentes	Leucemia mieloide aguda
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes	Anemia, leucopenia
Frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia, neutropenia febril, granulocitopenia, aplasia medular febril, descenso del recuento de leucocitos
Poco frecuentes	Aumento del recuento de eosinófilos, aumento del recuento de neutrófilos, aumento del recuento de plaquetas, aumento del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de monocitos
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Anorexia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Parestesia, mareo, cefalea, neuropatía periférica
Poco frecuentes	Síncope
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Poco frecuentes	Vértigo, infección del oído
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes	Disminución de la fracción de eyección, taquicardia

**Trastornos vasculares**

Frecuentes	Flebitis
Poco frecuentes	Trombosis venosa, linfedema
Frecuencia no conocida	Embolismo

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes	Disnea, tos, faringitis, infecciones de las vías respiratorias
Frecuencia no conocida	Embolismo pulmonar

**Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, estomatitis
Frecuentes	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia
Poco frecuentes	Gingivitis, candidiasis oral

**Trastornos hepáticos**

Frecuentes	Aumento de transaminasas
------------	--------------------------

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy frecuentes	Alopecia
Frecuentes	Alteración de las uñas, eritema
Poco frecuentes	Celulitis

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuentes	Astenia
Frecuentes	Inflamación de la mucosa, pirexia, fatiga, malestar, reacción en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, sensación de quemazón, eritema, prurito, trombosis), edema
Poco frecuentes	Sed

Datos de los ensayos clínicos

La tabla superior muestra las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y que tienen una posibilidad razonable de tener una relación causal con Cardioxane. Estos datos se obtienen a partir de ensayos clínicos en pacientes con cáncer en los que Cardioxane se usó en combinación con quimioterapia basada en antraciclinas, y en algunos casos se puede referir a un grupo control de pacientes recibiendo quimioterapia sola.

*Pacientes que reciben quimioterapia y Cardioxane (n=375):*

- De éstos, un 76 % fueron tratados por cáncer de mama y el 24 % por diversos cánceres avanzados.
- Tratamiento con Cardioxane: una dosis media de 1.010 mg/m<sup>2</sup> (mediana: 1.000 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con doxorubicina, y una dosis media de 941 mg/m<sup>2</sup> (mediana: 997 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con epirubicina.
- Tratamiento con quimioterapia en pacientes tratados por cáncer de mama: 45 % tratamiento combinado con doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> (principalmente con 5-fluorouracilo y ciclofosfamida): 17 % con epirubicina sola; 14 % tratamiento combinado con 60 ó 90 mg/m<sup>2</sup> de epirubicina (principalmente con 5-fluorouracilo y ciclofosfamida).

*Pacientes que reciben solo quimioterapia (n=157)*

- Todos fueron tratadas por cáncer de mama.
- Tratamiento con quimioterapia: 43 % recibieron tratamiento con epirubicina 120 mg/m<sup>2</sup> como agente único; 33 % recibieron tratamiento combinado con 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina (principalmente con 5-fluorouracilo y ciclofosfamida); 24 % recibieron tratamiento combinado con epirubicina a 60 o 90 mg/m<sup>2</sup> (principalmente con 5-fluorouracilo y ciclofosfamida).

Descripción de determinadas reacciones adversas al fármaco*Segundos procesos malignos primarios*

Se ha notificado LMA de forma poco frecuente en pacientes adultos con cáncer de mama durante la post-comercialización.

### *Perfil de seguridad a la dosis máxima tolerada*

No se ha estudiado de manera específica la dosis máxima tolerada (DMT) de dexrazoxano cuando se administra en monoterapia mediante perfusión corta cada tres semanas para cardioprotección. En estudios de dexrazoxano como citotóxico, se ha evidenciado que la DMT es dependiente de la posología y de la pauta posológica, y oscila desde 3.750 mg/m<sup>2</sup>, cuando se administra en perfusiones cortas en dosis divididas a lo largo de 3 días, a 7.420 mg/m<sup>2</sup>, cuando se administra semanalmente durante 4 semanas, siendo la mielosupresión y las alteraciones en los test de función hepática los factores limitantes de la dosis. La DMT es menor en pacientes que han estado intensamente pretratados con quimioterapia, y los pacientes que presentan inmunosupresión previa (p.ej. SIDA).

Las siguientes son reacciones adversas notificadas cuando se administra el medicamento a dosis próximas a la DMT: neutropenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos y aumento de parámetros hepáticos. Otros efectos tóxicos fueron malestar, febrícula, aumento del aclaramiento urinario de hierro y de zinc, anemia, trastornos en la coagulación de la sangre, elevación transitoria de los niveles de triglicéridos y amilasa en el plasma y descenso transitorio en el nivel de calcio plasmático.

### Población pediátrica

La experiencia de seguridad en niños se basa principalmente en informes de la literatura médica de ensayos clínicos sobre leucemia linfoblástica aguda, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin y osteosarcoma, así como en los datos poscomercialización.

En pacientes pediátricos, se han descrito segundos procesos malignos primarios, entre otras, leucemia mieloide aguda (LMA) y síndrome mielodisplásico (SMD), en los grupos tanto de dexrazoxano como de control de los ensayos clínicos. Aunque los segundos procesos malignos primarios fueron numéricamente superiores en los grupos de dexrazoxano, no hubo diferencias estadísticas entre los grupos. Además, se desconoce el efecto a largo plazo del dexrazoxano en segundos procesos malignos primarios (no puede calcularse a partir de los datos disponibles) (ver sección 4.4).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9. Sobredosis**

Los signos y síntomas de sobredosis probablemente consistan en leucopenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos, diarrea, reacciones cutáneas y alopecia. No existe un antídoto específico y debe aplicarse un tratamiento sintomático.

El tratamiento debe incluir profilaxis y tratamiento de infecciones, regulación de líquidos y mantenimiento de la nutrición.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes detoxificantes para tratamientos antineoplásicos, código ATC: V03AF02.

### Mecanismo de acción

El mecanismo exacto por el cual dexrazoxano ejerce su efecto cardioprotector no ha sido completamente elucidado, sin embargo, en base a la evidencia disponible, se ha sugerido el siguiente mecanismo. La cardiotoxicidad dosis-dependiente observada durante la administración de antraciclinas es debida al estrés oxidativo que generan los radicales libres producidos por reacciones hierro-dependientes, inducidas por

antraciclina sobre el músculo cardiaco relativamente desprotegido. Dexrazoxano, un análogo de EDTA (ácido etilendiamino tetraacético) se hidroliza en las células cardiacas al producto de anillo abierto ICRF-198. Los dos productos dexrazoxano (ICRF-187) e ICRF-198 son capaces de quelar iones metálicos. Se cree que pueden aportar cardioprotección mediante la captación de iones metálicos y evitando así la ciclación redox del complejo  $Fe^{3+}$ -antraciclina y la formación de radicales reactivos.

#### Eficacia clínica y seguridad

La evidencia de los ensayos clínicos disponibles hasta la fecha sugieren un aumento del beneficio cardioprotector de dexrazoxano al aumentar la dosis de antraciclina acumulada.

Dexrazoxano no protege de las toxicidades no cardiacas inducidas por las antraciclina.

La mayoría de ensayos clínicos controlados se llevaron a cabo en pacientes con cáncer de mama avanzado y se empleó una proporción de administración de dexrazoxano:doxorrubicina de 20:1 o 10:1. En dos estudios clínicos en los que se usó la proporción más alta (uno de cáncer de mama y otro de cáncer de pulmón microcítico), la mortalidad fue más alta en los grupos tratados con dexrazoxano más quimioterapia que en los tratados con quimioterapia sola o placebo. La proporción de administración se redujo posteriormente a 10:1 en ambos estudios y no hubo diferencias significativas en la supervivencia que se notificaran en los pacientes tratados con la proporción más baja. No obstante, no se ha notificado ninguna diferencia en la supervivencia en una serie de estudios en los que se usó la proporción más alta.

#### Población pediátrica:

Los datos sobre la eficacia en niños son limitados. Los datos provienen principalmente de estudios del COG (Children's Oncology Group), publicados en BL Asselin *et al.*: J. Clin. Oncol. 2016 y CL Schwartz *et al.* Pediatr. Blood Cancer 2016.

En el estudio P9404 (BL Asselin *et al.*: J. Clin. Oncol. 2016) se evaluaron la eficacia cardioprotectora y la seguridad del dexrazoxano agregado a una quimioterapia que incluía una dosis acumulada de doxorrubicina de  $360 \text{ mg/m}^2$  para tratar a niños y adolescentes con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T (LLA-T) o linfoma linfoblástico no hodgkiniano (LNH-L). Entre junio de 1996 y septiembre de 2001, se aleatorizó a los pacientes para que recibieran tratamiento con doxorrubicina con ( $n = 273$ ) o sin ( $n = 264$ ) dexrazoxano (proporción dexrazoxano:doxorubicina de 10:1). El dexrazoxano se administró en forma de perfusión en bolo inmediatamente antes de cada dosis de doxorrubicina. Los efectos cardíacos se evaluaron con mediciones ecocardiográficas de la función y la estructura ventricular izquierda.

Las características iniciales de la población del estudio en general eran las siguientes: mediana de edad en el diagnóstico de 9,2 años, varones (75,8 %), blancos (66 %), LLA-T (67 %). El tratamiento usado se modificó con respecto al del protocolo del estudio DFCI ALL-87-01 con o sin metotrexato en dosis altas y todos los pacientes recibieron radiación craneal.

No se notificaron insuficiencias cardíacas entre los pacientes en ningún momento del tratamiento ni del seguimiento. De los 5 pacientes que presentaron toxicidad cardíaca de grado 3 o 4 mientras recibían el tratamiento, 2 tuvieron arritmias ( $n = 1$  en el grupo de dexrazoxano) y tres tuvieron disminución del acortamiento fraccional del VI (todos estaban en el grupo sin dexrazoxano). Los 5 recibieron metotrexato en dosis altas y sufrían una infección grave en el momento de la toxicidad cardíaca. Todos los pacientes se recuperaron y finalizaron la quimioterapia, que incluía doxorrubicina. Se disponía de los niveles de TnTc tanto al inicio como durante el tratamiento de 160 pacientes. La probabilidad de tener unos niveles altos de TnTc fue inferior en el grupo de dexrazoxano ("odds ratio", 0,23; IC 95 %, 0,05 a 1,11;  $p = 0,067$ ).

Al inicio, las puntuaciones z medias del acortamiento fraccional del VI y la proporción grosor-dimensión del VI eran parecidas entre los grupos de tratamiento. La puntuación z media del grosor de la pared del VI al inicio en los grupos tratados con dexrazoxano era significativamente inferior a la del grupo sin dexrazoxano. El grosor de la pared del VI empeoró después del tratamiento en el grupo de tratamiento sin dexrazoxano que en el grupo tratado con dexrazoxano. Después del tratamiento con doxorrubicina, las puntuaciones z medias fueron inferiores a las normales previstas para la edad en todos los niños, pero no significativamente diferentes entre los grupos. La puntuación media siempre estuvo más cerca de lo normal



en el grupo de dexrazoxano. Las puntuaciones z medias del acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo, del grosor de la pared del VI y de la proporción grosor-dimensión del VI a los 3 años en los niños tratados con dexrazoxano no eran significativamente diferentes a las puntuaciones de los niños sanos. En cambio, en el grupo sin dexrazoxano, dichas puntuaciones z siguieron siendo significativamente reducidas en comparación con las de los niños sanos. Las puntuaciones z medias del acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo, del grosor de la pared y de la proporción grosor-dimensión medidas 3 años después del diagnóstico fueron peores en el grupo de doxorubicina en monoterapia (n = 55 por grupo;  $P \leq 0,01$  para todas las comparaciones).

La supervivencia sin acontecimientos a 5 años (con error estándar) no fue distinta entre los grupos: 76,7 % (2,7 %) en el grupo de dexrazoxano frente al 76,0 % (2,7 %) en el grupo de doxorubicina en monoterapia ( $p = 0,9$ ) (ver también las secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 4.8). Las frecuencias de los casos graves de toxicidad hematológica de grado 3 o 4, infección, acontecimientos del sistema nervioso central y muertes por toxicidad fueron parecidas en ambos grupos.

*En un estudio no aleatorizado (P9754, CL Schwartz et al. Pediatr. Blood Cancer 2016) en pacientes con osteosarcoma no metastásico (mediana de edad de 13 años, intervalo de 3 a 30 años) en el que todos los pacientes que recibieron doxorubicina (450 a 600 mg/m<sup>2</sup>) también fueron tratados con dexrazoxano (proporción dexrazoxano:doxorubicina de 10:1) (242 pacientes expuestos al menos a 450 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 101 expuestos a 600 mg/m<sup>2</sup>), se produjo disfunción ventricular izquierda de grado 1 o 2 en 5 pacientes y fue transitoria en al menos 4 de ellos. En 2 de esos pacientes, se interrumpió la doxorubicina posteriormente. No se observó miocardiopatía de grado 3, 4 o 5 (disfunción ventricular). Un paciente adicional tuvo aumento de los niveles séricos de TnTc de grado 3 con 600 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina sin disfunción miocárdica documentada. Los valores del acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo de 104 pacientes evaluables se convirtieron a puntuaciones z (FSZ) para examinar el cambio en la función cardíaca desde el momento de la inscripción. Se descubrió que el valor de FSZ disminuía de forma estadísticamente significativa al aumentar el tiempo, siendo el cambio de  $-0,017 \pm 0,009$  de una unidad estandarizada (puntuación z de 1) a la semana (cambio anual estimado de 0,9 unidades FSZ). La asignación a tratamiento estándar (450 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina) o intensificación (600 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina) no estaba relacionada con cambios en el valor FSZ. En cuanto a la cardiotoxicidad clínica, las mediciones de los biomarcadores y el análisis del FSZ, el riesgo de miocardiopatía aguda era bajo, dadas las dosis acumuladas de 450 mg/m<sup>2</sup> a 600 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina (ver también las secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 4.8).*

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa a pacientes con cáncer, la cinética plasmática de dexrazoxano generalmente sigue un modelo compartimental abierto de dos compartimentos con una eliminación de primer orden. La concentración plasmática máxima observada tras una perfusión de 12-15 minutos de 1.000 mg/m<sup>2</sup> es de alrededor de 80 µg/ml con un área bajo la curva (AUC) de concentración del plasma-tiempo de  $130 \pm 27$  mg.h/l. Las concentraciones plasmáticas disminuyeron posteriormente con un valor de vida media de  $2,2 \pm 0,42$  horas. El aclaramiento corporal total de dexrazoxano en adultos se estima de  $14,4 \pm 2,8$  l/h.

### Distribución

El volumen de distribución aparente es de  $44,0 \pm 3,91$ , lo que sugiere que dexrazoxano se distribuye principalmente en el agua total corporal. La unión a proteínas plasmáticas de dexrazoxano es baja (2 %) y no penetra en el líquido cefalorraquídeo en una cantidad clínicamente significativa.

### Biotransformación y metabolismo

Desrazoxano y sus metabolitos se detectaron en el plasma y en la orina de los animales y los seres humanos.

### Eliminación

La excreción urinaria desempeña un papel importante en la eliminación del dexrazoxano. La excreción urinaria total de dexrazoxano inalterado se halla en el orden del 40 %.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes pediátricos*

Los limitadísimos datos farmacocinéticos en niños indican que, aunque los valores absolutos de aclaramiento son superiores, los valores normalizados respecto a superficie corporal no son significativamente diferentes de los adultos.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se han realizado estudios con dexrazoxano en personas de edad avanzada (mayores de 65 años). El aclaramiento del principio activo puede reducirse en pacientes de edad avanzada y en pacientes con un bajo aclaramiento de creatinina.

#### *Insuficiencia hepática*

No se han realizado estudios en sujetos con insuficiencia hepática.

#### *Insuficiencia renal*

En comparación con los sujetos normales (aclaramiento de creatinina (AclCr) > 80 ml/min), la exposición fue dos veces superior a la de los sujetos con insuficiencia renal de moderada (AclCr de 30 a 50 ml/min) a grave (AclCr < 30 ml/min). Los modelos sugieren que podría lograrse una exposición equivalente (AUC<sub>0-inf</sub>) si la dosificación se redujera en un 50 % en los sujetos con AclCr inferior a 40 ml/min en comparación con los sujetos de control (AclCr > 80 ml/min).

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

### Toxicidad de dosis repetidas

Los estudios preclínicos indican que, con la administración repetida de dexrazoxano, los órganos diana primarios son aquellos con rápida división celular: médula ósea, tejido linfoide, testículos y mucosa gastrointestinal. La administración del dexrazoxano se ha asociado a atrofia testicular en ratas a partir de niveles de dosis intravenosas de 25 mg/kg y a un nivel de dosis de 20 mg/kg/semana en perros.

La pauta posológica de Cardioxane es el factor principal en el grado de toxicidad producida en el tejido. Se tolera mejor una dosis alta única que la misma dosis administrada varias veces al día.

### Mutagenicidad

Dexrazoxano ha mostrado que posee actividad mutagénica y genotóxica en estudios tanto *in vitro* como *in vivo*.

### Carcinogenicidad

No ha sido investigado el potencial carcinogénico de dexrazoxano. Sin embargo, la administración prolongada de dosis altas de razoxano, la mezcla racémica de la cual dexrazoxano es el enantiómero S(+), se ha asociado con el desarrollo de neoplasias malignas hematopoyéticas en ratones hembra, neoplasias malignas linfocíticas en ratones hembra y adenocarcinomas uterinos en ratas hembra.

### Toxicidad reproductiva – Teratogenicidad

Existen datos limitados sobre la fertilidad derivados de estudios en animales, pero se observaron cambios testiculares en ratas y perros después de dosis repetidas.

Los estudios de reproducción en animales revelan que razoxano es embriotóxico en los ratones, las ratas y los conejos y también teratogénico en las ratas y los ratones (ver sección 4.6).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Ninguno

### 6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### 6.3. Periodo de validez

Antes de abrir:

3 años

Tras la reconstitución y la dilución del producto:

La estabilidad química y física en uso de Cardioxane reconstituido y diluido posteriormente es de 4 horas a 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento reconstituido y diluido posteriormente debe utilizarse inmediatamente. De lo contrario, la responsabilidad del tiempo de conservación y de las condiciones del medicamento antes de su administración recae sobre el usuario y en cualquier modo no deberá sobrepasar las 4 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (en el frigorífico), con protección de la luz.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Antes de abrir: No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales (vidrio marrón de tipo I) que contienen 500 mg de polvo, cerrados con un tapón (goma de clorobutilo) y una cápsula de aluminio con un cierre “flip-off” de polipropileno. El producto viene dentro de una caja de cartón. Se suministra en envases de 1 y 4 viales. Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

#### Recomendaciones para una manipulación segura

Los prescriptores, deben consultar las directrices nacionales o reconocidas sobre la manipulación de agentes citotóxicos cuando usen Cardioxane. La reconstitución sólo debe llevarla a cabo el personal con formación en una zona designada citotóxica. Las embarazadas no deben manipular el preparado.

Se recomienda usar guantes y otras prendas protectoras para evitar el contacto con la piel. Se han descrito reacciones cutáneas tras el contacto con desrazoxano. En caso de que el medicamento entre en contacto directo con la piel o con las mucosas, lávese inmediatamente el área afectada con abundante agua.

#### Preparación para administración intravenosa

*Reconstitución de Cardioxane*

Para la reconstitución, el contenido de cada uno de los viales debe disolverse en 25 ml de agua para inyecciones. El contenido del vial se disuelve en pocos minutos agitándolo suavemente. La solución resultante presenta un pH de aproximadamente 1,6. Esta solución será nuevamente diluida antes de la administración al paciente

#### *Dilución de Cardioxane*

Para evitar el riesgo de tromboflebitis en el punto de la inyección, es preciso diluir Cardioxane antes de la perfusión con una de las soluciones que se mencionan en la tabla que figura a continuación. Preferiblemente conviene utilizar soluciones con un pH más alto. El volumen final debe ser proporcional al número de viales de Cardioxane utilizados y a la cantidad de solución de perfusión para la dilución, que puede oscilar entre los 25 ml y los 100 ml por vial.

La siguiente tabla resume el volumen final y el pH aproximado del producto reconstituido y diluido de un vial y de cuatro viales del medicamento. Se indican a continuación los volúmenes mínimo y máximo de solución de perfusión que deben utilizarse por vial.

<b>Solución de perfusión utilizada para la dilución</b>	<b>Volumen de líquido utilizado para diluir 1 vial de CARDIOXANE reconstituido</b>	<b>Volumen final a partir de un vial</b>	<b>Volumen final a partir de cuatro viales</b>	<b>pH (aproximado)</b>
Ringer lactato	25 ml	50 ml	200 ml	2,2
	100 ml	125 ml	500 ml	3,3
Lactato sódico 0,16M*	25 ml	50 ml	200 ml	2,9
	100 ml	125 ml	500 ml	4,2

- El lactato sódico 11,2 % debe diluirse con factor de 6 para conseguir una concentración de 0,16M.

Normalmente se recomienda, para aumentar el pH de la solución, la utilización de volúmenes mayores de dilución (con un máximo de 100 ml de líquido de perfusión adicional por cada 25 ml de Cardioxane reconstituido). Pueden utilizarse, en caso de resultar necesarios, volúmenes menores (con un mínimo de 25 ml de líquido de perfusión adicional por cada 25 ml de Cardioxane reconstituido), en función del estado hemodinámico del paciente.

Cardioxane es de un solo uso. Una vez que el producto se ha reconstituido y diluido, debe usarse inmediatamente o en las cuatro horas siguientes siempre y cuando se conserve a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C.

En los casos en que la solución y su recipiente lo permitan, los fármacos de administración parenteral deben inspeccionarse visualmente para comprobar que no quedan grumos ni partículas. Cardioxane suele presentarse como una solución incolora a amarilla inmediatamente después de la reconstitución, si bien es posible observar cierta variabilidad del color con el tiempo, lo cual no indica pérdida de la actividad siempre y cuando el producto se haya mantenido conforme a las recomendaciones de conservación. No obstante, se recomienda eliminar el producto si inmediatamente después de la reconstitución no es incoloro o amarillo.

#### Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Hay que tener cuidado y precaución al desechar los artículos usados para reconstituir y diluir el medicamento.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Clinigen Healthcare B.V.  
Schiphol Boulevard 359  
WTC Schiphol Airport, D Tower 11th floor  
1118BJ Schiphol

Países Bajos

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

67.673

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 6 abril 2006

Fecha de la última renovación: 09 octubre 2015

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

22/08/2017