

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cyrdanax 20 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de soluție reconstituită conține dexrazoxan 20 mg (sub formă de clorhidrat).

Flacon a 250 mg

Fiecare flacon conține dexrazoxan 250 mg (sub formă de clorhidrat), care va fi reconstituit cu 12,5 ml apă pentru preparate injectabile.

Flacon a 500 mg

Fiecare flacon conține dexrazoxan 500 mg (sub formă de clorhidrat), care va fi reconstituit cu 25 ml apă pentru preparate injectabile.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

Pulbere liofilizată, de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea cardiotoxicității cumulative cronice, cauzată de administrarea de doxorubicină sau epirubicină la pacienții adulți cu neoplasm mamar în stadiu avansat și/sau metastatic cărora li s-a administrat o doză cumulativă anterioară de 300 mg/m² doxorubicină sau o doză cumulativă anterioară de 540 mg/m² epirubicină, când este necesar un tratament ulterior cu antraciclina.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Cyrdanax se administrează prin perfuzie intravenoasă de scurtă durată (15 minute), cu aproximativ 30 de minute anterior administrării de antraciclina în doză egală cu de 10 de ori doza echivalentă de doxorubicină și de 10 ori doza echivalentă de epirubicină.

Astfel, se recomandă ca Cyrdanax să fie administrat în doză de 500 mg/m² când se administrează schema terapeutică uzuală pentru doxorubicină de 50 mg/m², sau în doză de 600 mg/m² când se administrează schema terapeutică uzuală pentru epirubicină de 60 mg/m².

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Cyrdanax la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Datele curente disponibile sunt descrise la pct. 4.3, 4.4, 4.8. 5.1 și 5.2.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei < 40 ml/min), doza de dexrazoxan trebuie redusă cu 50%.

Insuficiență hepatică

Raportul dintre doze trebuie menținut, și anume, dacă doza de antraciclina este redusă, doza de dexrazoxan trebuie redusă corespunzător.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Cyrdanax este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani cărora urmează să li se administreze o doză cumulativă mai mică de 300 mg/m² doxorubicină sau doza cumulativă echivalentă pentru o altă antraciclina (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Cyrdanax este de asemenea contraindicat în următoarele circumstanțe:

- Pacienți cu hipersensibilitate la dexrazoxan
- Alăptare (vezi pct. 4.6).
- Vaccinarea concomitentă cu vaccinul pentru prevenirea febrei galbene (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mielosupresie

Au fost raportate efecte mielosupresive la administrarea Cyrdanax (vezi pct. 4.8) care se pot adăuga efectelor chimioterapiei. Numărul minim de celule poate fi mai mic la pacienți tratați cu dexrazoxan. Ca urmare, este necesară monitorizarea hematologică. În general, leucopenia și trombocitopenia sunt rapid reversibile la întreruperea tratamentului cu Cyrdanax.

La doze mari de chimioterapice, în cazurile în care doza de Cyrdanax depășește 1000 mg/m², mielosupresia poate crește semnificativ.

A doua neoplazie primară

Deoarece dexrazoxan este un medicament citotoxic, care inhibă topoizomeraza II, asocierea dexrazoxanului la chimioterapie poate determina un risc crescut de apariție a unei a doua neoplazii primare.

Pacienții cu neoplasm prezintă un risc crescut de apariție a celei de-a doua neoplazii primare, indiferent de tratamentul aplicat. Pacienții cărora li s-a administrat tratament împotriva cancerului prezintă de asemenea un risc crescut de apariție a celei de-a doua neoplazii primare.

La pacienții adulți cu neoplasm mamar, leucemia mieloidă acută (LMA) a fost raportată mai puțin frecvent după punerea pe piață (vezi pct. 4.8).

În studiile clinice, a doua neoplazie primară, inclusiv leucemie mieloidă acută secundară (LMA) și sindrom mielodisplazic (SMD), a fost raportată la pacienți copii și adolescenți, atât în grupul tratat cu dexrazoxan cât și în grupul de control. Deși numărul înregistrat pentru cea de-a doua neoplazii primare a fost mai mare în grupul cărui i s-a administrat dexrazoxan, nu au existat diferențe din punct de vedere statistic între grupuri. Per total, rata de incidență a celei de-a doua neoplazii primare din studiile

disponibile efectuate la copiii și adolescenții din grupul cărora li s-a administrat dexrazoxan este similară ratei de incidență determinate în alte studii pentru populația relevantă (date istorice). Totuși, efectul pe termen lung al dexrazoxanului asupra celei de-a doua neoplazii primare nu este cunoscut și nu poate fi estimat din datele disponibile. În studiile clinice, cea de-a doua neoplazie primară, în special LMA și sindromul mielodisplazic (SMD) a fost raportată la copii și adolescenți cu boală Hodgkin și leucemie acută limfoblastică cărora li s-au administrat scheme chimioterapeutice care au inclus mai multe medicamente citotoxice (de exemplu etoposidă, doxorubicină, ciclofosfamidă) (vezi pct. 4.8).

Interferența cu chimioterapia

Deoarece atât dexrazoxanul cât și antraciclinele sunt inhibitori ai topoizomerazei, s-a sugerat că dexrazoxanul, datorită mecanismului de acțiune, poate afecta eficacitatea antitumorală a antraciclinelor. Totuși, în marea majoritate a studiilor la adulți nu a fost identificată o diferență semnificativă în rata de răspuns și în rata generală de supraviețuire între grupul cărora i s-a administrat dexrazoxan și grupul de control. A fost raportată o reducere semnificativă a ratei de răspuns tumoral într-un studiu efectuat la pacienți cu neoplasm mamar în stadiu avansat tratați cu doxorubicină și dexrazoxan, comparativ cu pacienții la care s-a administrat doxorubicină și placebo. În acest studiu, rata de răspuns în grupul tratat cu placebo a fost mai mare (60,5%), ceea ce poate fi un factor care a contribuit la diferența observată la rata de răspuns. În ciuda diferențelor între ratele de răspuns, în acest studiu, nu a existat o diferență semnificativă în timp a progresiei tumorale sau a ratei generale de supraviețuire între pacienții cărora li s-a administrat fie dexrazoxan fie placebo.

În niciun studiu efectuat la copii și adolescenți nu a fost raportată o diferență în răspunsul tumoral (supraviețuire fără complicații) între grupul tratat cu dexrazoxan și cel tratat cu antraciclină în monoterapie.

Pacienți cu insuficiență renală

Eliminarea dexrazoxanului și a metabolizilor săi activi poate fi redusă la pacienții cu un clearance redus al creatininei (vezi pct. 4.2).

Afecțiuni hepatice

Deoarece disfuncția hepatică a fost observată ocazional în timpul tratamentului cu Cyrdanax (vezi pct. 4.8), se recomandă efectuarea testelor obișnuite ale funcției hepatice înainte și în timpul administrării de dexrazoxan la pacienții cu afecțiuni hepatice cunoscute.

Pacienți cu afecțiuni cardiace

Trebuie continuată monitorizarea cardiacă standard asociată tratamentului cu doxorubicină sau epirubicină.

Nu există date care să susțină administrarea dexrazoxanului la pacienții cu infarct miocardic în ultimele 12 luni, insuficiență cardiacă preexistentă (inclusiv insuficiență cardiacă clinică secundară tratamentului cu antraciclină), angină pectorală necontrolată terapeutic sau boală cardiacă valvulară simptomatică.

Tromboembolism

Asocierea dexrazoxan la chimioterapie poate duce la un risc crescut de tromboembolism (vezi pct. 4.8).

Femei aflate la vârstă fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Deoarece dexrazoxanul este un medicament citotoxic, pacienții de sex masculin și feminin activi din punct de vedere sexual trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului.

Femeile și bărbații trebuie să continue utilizarea metodelor de contracepție timp de cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului cu dexrazoxan (vezi pct. 4.6).

Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau peste)

Nu există studii clinice care să compare eficacitatea sau siguranța administrării de dexrazoxan la pacienții vârstnici în comparație cu cei mai tineri. Totuși, în general, este nevoie de precauție la administrarea tratamentului la pacienții vârstnici din cauza utilizării unui număr mare de alte medicamente de către aceștia, a incidenței mari de comorbidități și a posibilei scăderi a funcțiilor hepatice, renale sau cardiace.

Reacții anafilactice

La pacienții tratați cu Cyrdanax și antraciline s-a observat apariția reacțiilor anafilactice, inclusiv angioedem, reacții cutanate, bronhospasm, insuficiență respiratorie, hipotensiune arterială și pierderea conștienței (vezi pct. 4.8). Înainte de administrarea tratamentului trebuie ținut cont de antecedentele de alergii la dexrazoxan (vezi pct. 4.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Cyrdanax se elimină nemodificat la nivelul rinichilor, dar și metabolizat de enzima dihidropirimidină aminohidrolază (DHPaza) în metaboliți cu inel deschis la nivelul ficatului și rinichilor. Administrarea concomitentă de doxorubicină (50 până la 60 mg/m²) sau epirubicină (60 până la 100 mg/m²) nu afectează semnificativ farmacocinetica Cyrdanax.

În studiile clinice, Cyrdanax nu a afectat farmacocinetica doxorubicinei. În cazul administrării de dexrazoxan înainte de epirubicină, există dovezi limitate din studiile clinice care sugerează faptul că, la doze mari de epirubicină (120–135 mg/m²), clearanceul epirubicinei poate crește.

Cyrdanax poate crește toxicitatea hematologică indusă de chimioterapie sau radioterapie, necesitând monitorizarea atentă a parametrilor hematologici pe durata primelor două cicluri terapeutice (vezi pct.4.4).

Cyrdanax nu trebuie amestecat cu niciun alt medicament în timpul perfuziei.

Administrare concomitentă contraindicată:

Vaccinul pentru prevenirea febrei galbene: Risc de boală vaccinală generalizată letală (vezi pct. 4.3).

Administrare concomitentă nerecomandată:

Alte vaccinuri cu virusuri vii atenuate: risc de afecțiune sistemică, posibil letală. Riscul este crescut la pacienții cu imunitate deja scăzută pe fondul bolii lor preexistente. A se utiliza un vaccin inactivat acolo unde este disponibil (poliomielită).

Fenitoină: agenții citotoxici pot scădea absorbția fenitoinii, conducând la intensificarea convulsiilor. Dexrazoxan nu este recomandat în asociere cu fenitoină.

Administrarea concomitentă trebuie evaluată cu atenție:

Ciclosporină, tacrolimus: imunosupresie excesivă cu risc de afecțiune limfoproliferativă.

Copii și adolescenți

Studii de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Atât bărbații cât și femeile activi din punct de vedere sexual trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului. La bărbați și femei contracepția trebuie continuată timp de cel puțin 6 luni de la întreruperea tratamentului cu Cyrdanax (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Nu există date suficiente provenite din utilizarea dexrazoxanului la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte embriotoxice și teratogene (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. Cyrdanax nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu există studii la animale privind transferul substanței active și/sau a metaboliților acesteia în lapte. Nu se cunoaște dacă dexrazoxanul și/sau metaboliții săi sunt eliminați în laptele uman. Din cauza posibilității apariției unor reacții adverse grave la sugarii expuși la Cyrdanax, mamele trebuie să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului cu Cyrdanax (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu au fost studiate efectele Cyrdanax asupra fertilității la om și animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cyrdanax are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienților trebuie să li se recomande prudență când conduc vehicule sau utilizează utilaje dacă prezintă fatigabilitate în timpul tratamentului cu Cyrdanax.

4.8 Reacții adverse

Cyrdanax se administrează în asociere cu chimioterapia cu antraciclina și, în consecință, contribuția antraciclinei și, respectiv, a Cyrdanax la profilul reacțiilor adverse poate fi neclară. Cele mai frecvente reacții adverse sunt reacțiile hematologice și gastroenterologice, în principal, anemie, leucopenie, greață, vărsături și stomatită, precum și astenie și alopecie. Efectele mielosupresive ale Cyrdanax se pot adăuga celor determinate de chimioterapie (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse

Tabelul următor include reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice și după punerea pe piață. Din cauza caracterului spontan al raportării după punerea pe piață, astfel de evenimente adverse sunt enumerate cu frecvență “necunoscută” dacă nu au fost identificate deja ca reacții adverse în cadrul studiilor clinice.

Reacțiile adverse sunt clasificate sub categoria de frecvență corespunzătoare, primele fiind cele mai frecvente, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1

Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente	Infecție, sepsis
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Mai puțin frecvente	Leucemie mieloidă acută
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Anemie, leucopenie
Frecvente	Neutropenie, trombocitopenie, neutropenie febrilă,

Mai puțin frecvente	Granulocitopenie, aplazie medulară febrilă, număr crescut de eozinofile Număr crescut de neutrofile, număr crescut de trombocite, număr crescut de leucocite, număr redus de limfocite, număr redus de monocite
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută	Reacție anafilactică, hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Anorexie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Parestezii, amețeală, cefalee, neuropatie periferică
Mai puțin frecvente	Sincopă
Tulburări oculare	
Frecvente	Conjunctivită
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Vertij, infecție auriculară
Tulburări cardiace	
Frecvente	Fracție de ejeție redusă, tahicardie
Tulburări vasculare	
Frecvente	Flebită
Mai puțin frecvente	Tromboză venoasă, limfedem
Cu frecvență necunoscută	Embolie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	Dispnee, tuse, faringită
Mai puțin frecvente	Infecție a căilor respiratorii
Cu frecvență necunoscută	Embolie pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață, vărsături, stomatită
Frecvente	Diaree, constipație, durere abdominală, dispepsie
Mai puțin frecvente	Gingivită, candidoză orală
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Valori serice crescute ale transaminazelor
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Alopecie
Frecvente	Modificări ale unghiilor, eritem
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Astenie
Frecvente	Inflamație a mucoaselor, febră, fatigabilitate, stare generală de rău, reacție la locul injectării (incluzând durere, tumefiere, senzație de arsură, eritem, prurit, tromboză)
Mai puțin frecvente	Edeme, sete

Date din studiile clinice

Tabelul de mai sus prezintă reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice și pentru care există posibilitatea unei relații de cauzalitate cu dexrazoxan. Aceste date sunt rezultate din studiile clinice efectuate la pacienți cu neoplasm, studii în cadrul cărora Cyrdanax a fost utilizat în asociere cu chimioterapia pe bază de antraciclina și unde, în unele cazuri, se poate face referire la un grup de control care a inclus pacienți cărora li s-a administrat numai chimioterapie.

Pacienți cărora li se administrează chimioterapie și dexrazoxan (n=375):

- Dintre aceștia, 76% au fost tratați pentru neoplasm mamar și 24% pentru mai multe tipuri de neoplasm în stadiu avansat.

- Tratatamentul cu dexrazoxan: o doză medie de 1010 mg/m² (valoare mediană: 1000 mg/m²) în asociere cu doxorubicină și o doză medie de 941 mg/m² (valoare mediană: 997 mg/m²) în asociere cu epirubicină.
- Chimioterapia administrată pacienților tratați pentru neoplasm mamar: 45% tratament asociat cu doxorubicină în doză de 50 mg/m² (în principal cu 5-fluorouracil și ciclofosfamidă); 17% monoterapie cu epirubicină; 14% tratament asociat cu epirubicină în doză de 60 sau 90 mg/m² (în principal cu 5-fluorouracil și ciclofosfamidă).

Pacienți cărora li se administrează numai chimioterapie (n = 157)

- Toți au fost tratați pentru neoplasm mamar.
- Chimioterapie administrată: 43% monoterapie cu epirubicină în doză de 120 mg/m²; 33% tratament asociat cu doxorubicină 50 mg/m² (în principal 5-fluorouracil și ciclofosfamidă); 24% tratament asociat cu epirubicină în doză de 60 sau 90 mg/m² (în principal 5-fluorouracil și ciclofosfamidă).

Descrierea anumitor reacții adverse

Apariția unei a doua neoplazii primare

LMA a fost raportată mai puțin frecvent după punerea pe piață la adulți cu neoplasm mamar.

Profilul de siguranță după administrarea dozei maxime tolerate

Nu s-a studiat în mod specific doza maximă tolerată de dexrazoxan (DMT), administrată în monoterapie prin perfuzie de scurtă durată, la interval de trei săptămâni pentru cardioprotecție. În cadrul studiilor privind utilizarea dexrazoxan ca medicament citotoxic, DMT s-a dovedit a fi dependentă de doză și schema terapeutică și a variat de la 3750 mg/m² când se administrează perfuzii de scurtă durată în doze divizate pe o perioadă de 3 zile, până la 7420 mg/m² când se administrează săptămânal timp de 4 săptămâni, când mielosupresia și valorile anormale ale testelor funcționale hepatice devin factori cu potențial de limitare a dozei. DMT este mai mică la pacienții care au fost tratați intensiv anterior cu chimioterapie și la cei cu imunosupresie preexistentă (de exemplu SIDA).

Următoarele sunt reacții adverse raportate când dexrazoxan a fost administrat la doze apropiate de DMT: neutropenie, trombocitopenie, greață, vărsături, creștere a valorilor parametrilor hepatici. Alte reacții adverse toxice au fost stare generală de rău, febră ușoară, eliminare crescută a ferului și zincului prin urină, anemie, tulburări de coagulare a sângelui, creștere tranzitorie a concentrațiilor plasmatică a trigliceridelor și amilazei și o reducere tranzitorie a calcemiei.

Copii și adolescenți

Experiența privind siguranța la copii și adolescenți se bazează în primul rând pe rapoartele din literatură privind studiile clinice desfășurate pentru leucemia limfoblastică, limfomul non-Hodgkin, boala Hodgkin și osteosarcom și pe datele colectate după punerea pe piață.

La pacienții copii și adolescenți, în studiile clinice s-a raportat apariția unei a doua neoplazii primare, inclusiv leucemia mieloidă acută (LMA) și sindromul mielodisplazic (SMD), atât în grupul cărui i s-a administrat dexrazoxan cât și în grupul de control. Deși apariția unei a doua neoplazii primare a fost ridicată din punct de vedere numeric în grupul cărui i s-a administrat dexrazoxan, nu a existat o diferență statistică între grupuri. În plus, efectul pe termen lung al dexrazoxanului asupra celei de-a doua neoplazii primare nu este cunoscut (nu poate fi estimat din datele disponibile) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Semnele și simptomele supradozajului vor consta, probabil, în leucopenie, trombocitopenie, greață, vărsături, diaree, reacții cutanate și alopecie. Nu există niciun antidot specific și trebuie asigurat tratament simptomatic.

Abordarea terapeutică a supradozajului trebuie să includă profilaxia și tratamentul infecțiilor, reglarea dezechilibrelor lichidelor din organism și coordonarea nutriției.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antitoxice în tratamentul citostatic, codul ATC: V03AF02.

Mecanism de acțiune

Mecanismul exact prin care dexrazoxanul își exercită efectul cardioprotector nu a fost complet elucidat; cu toate acestea, pe baza dovezilor disponibile, a fost sugerat următorul mecanism de acțiune. Cardiotoxicitatea dependentă de doză observată în timpul administrării antraciclinelor este cauzată de stresul oxidativ determinat de radicalii liberi, dependent de fier, indus de antraciline asupra miocardului relativ neprotejat. Dexrazoxanul, un analog al ATDE (acid diaminetilentetraetic), este hidrolizat în celulele cardiace la produsul ICRF-198 cu inel deschis. Atât dexrazoxanul (ICRF-187) cât și ICRF-198 pot chela ionii de metal. În general, se consideră că aceștia pot asigura cardioprotecția prin chelarea ionilor de metal, împiedicând astfel complexul Fe³⁺-antracilină să parcurgă ciclul redox și să formeze radicali reactivi.

Eficacitate și siguranță clinică

Dovezile din cadrul studiilor clinice efectuate până în prezent sugerează un beneficiu cardioprotector în creștere în cazul administrării de dexrazoxan pe măsură ce doza cumulativă de antracilină este mărită.

Dexrazoxanul nu protejează împotriva efectelor toxice non-cardiace induse de antraciline.

Majoritatea studiilor clinice controlate au fost efectuate la pacienți cu neoplasm mamar în stadiu avansat și au inclus o rată de dozaj dexrazoxan:dexorubicină de 20:1 sau 10:1. În două studii clinice care au utilizat o rată de dozaj mai mare (un studiu pentru neoplasm mamar și unul pentru neoplasm pulmonar cu celule mici) a fost raportată o rată de mortalitate mai mare în grupul tratat cu dexrazoxan asociat cu chimioterapie în comparație cu grupul tratat numai cu chimioterapie sau cu placebo. Rata de dozaj a fost ulterior redusă la 10:1 în ambele studii și nu au fost înregistrate diferențe semnificative în ceea ce privește supraviețuirea pacienților tratați cu o rată de dozaj mai mică. Totuși, într-un număr de studii care au utilizat o rată de dozaj mai mare pe parcursul tratamentului nu a fost raportată vreo diferență în supraviețuire.

Copii și adolescenți

Există date limitate privind eficacitatea la copii și adolescenți. Datele provin în principal din studiile COG (Children's Oncology Group), publicate în BL Asselin *et al*: J. Clin. Oncol. 2016 and CL Schwarz *et al* *Pediatr. Blood Cancer* 2016.

Studiul P9404 (BL Asselin *et al*: J. Clin. Oncol. 2016) a evaluat eficacitatea cardioprotectoare și siguranța dexrazoxan asociat cu chimioterapie, care a inclus o doză cumulativă de doxorubicină de 360 mg/m² pentru tratamentul copiilor și adolescenților diagnosticați recent cu leucemie limfoblastică acută cu celule de tip T (T-ALL) sau limfom non-Hodgkin limfoblastic (L-NHL). În perioada iunie 1996 și septembrie 2001, au fost randomizați pacienți care au primit tratament cu doxorubicină asociată cu dexrazoxan (n=273) (rata dexrazoxan: doxorubicină 10:1) sau doxorubicină în monoterapie (n=264). Dexrazoxan a fost administrat în perfuzie în bolus chiar înainte de fiecare doză de doxorubicină. Efectele cardiace au fost evaluate prin măsurători electrocardiografice ale funcției și structurii ventricolului stâng.

Caracteristicile inițiale ale populației participante în studiu au fost următoarele: vârsta medie la momentul diagnosticului 9,2 ani, bărbați (75,8%), caucazieni (66%), T-ALL (67%). Tratamentul utilizat a fost modificat față de protocolul studiului DFCI ALL-87-01, cu sau fără doză mare de metotrexat și toți pacienții au făcut radioterapie craniană.

În nici un moment al tratamentului sau în timpul urmăririi nu a fost raportată insuficiență cardiacă în rândul pacienților. Din cei cinci pacienți care au prezentat toxicitate cardiacă de grad 3 sau 4 în timpul tratamentului: doi au avut aritmii (n=1 în grupul cu dexrazoxan) și trei au avut o scurtare fracționată a fibrelor ventricolului stâng (toți din grupul fără dexrazoxan). Toți cinci au primit doze mari de metotrexat și au prezentat o infecție gravă la apariția toxicității cardiace. Toți pacienții s-au recuperat și au terminat chimioterapia, inclusiv tratamentul cu doxorubicină. Nivelul cTnT atât inițial cât și în timpul tratamentului a fost prezentat pentru 160 de pacienți. Probabilitatea de a avea cTnT ridicat a fost mai mică în grupul tratat cu dexrazoxan (raportul șanselor = 0,23; ÎI = 95%, 0,05 până la 1,11; p = 0,067).

Inițial, raportul scorurilor z medii pentru grupul cu scurtare fracționată a fibrelor ventricolului stâng și subțiere la dimensiune a peretelui ventricolului stâng a fost similar între grupurile de tratament. Scorul z mediu inițial pentru subțierea peretelui ventricolului stâng în grupul tratat cu dexrazoxan a fost semnificativ mai mic decât în grupul care nu a primit tratament cu dexrazoxan. Subțierea peretelui ventricolului stâng s-a înrăutățit după tratament în grupul care nu a primit tratament cu dexrazoxan față de grupul tratat cu dexrazoxan. După tratamentul cu doxorubicină, scorurile z medii au fost mai mici decât cele estimate în normele pentru copii în funcție de vârstă, însă nu au fost semnificativ diferite între grupuri; scorul mediu a fost întotdeauna mai apropiat de normal pentru grupul tratat cu dexrazoxan. Raportul scorurilor z medii pentru scurtarea fracționată a fibrelor ventricolului stâng, subțierea peretelui ventricolului stâng și subțierea la dimensiune a peretelui ventricolului stâng la trei ani, în grupul de copii tratat cu dexrazoxan nu a fost semnificativ diferit de cel al scorurilor pentru copii sănătoși, în timp ce în grupul tratat fără dexrazoxan aceste scoruri z au rămas toate reduse semnificativ în comparație cu cele ale copiilor sănătoși. Scorurile z medii pentru scurtarea fracționată a fibrelor ventricolului stâng, subțierea peretelui ventricolului stâng și subțierea la dimensiune a peretelui ventricolului stâng măsurate la trei ani după diagnosticare au fost mai mici în grupul tratat cu doxorubicină în monoterapie (n = 55 per grup; P ≤ 0,01 pentru toate comparațiile).

Supraviețuirea fără complicații la 5 ani (cu eroare standard) nu diferă între grupuri: 76,7% (2,7%) pentru grupul tratat cu dexrazoxan versus 76,0% (2,7%) pentru grupul tratat cu doxorubicină în monoterapie (p = 0,9) (vezi și pct. 4.2, 4.3, 4.4 și 4.8). Frecvența toxicității hematologice grave de grad 3 sau 4, a infecției, a evenimentelor la nivelul sistemului nervos central și a toxicității finalizate cu deces au fost similare în ambele grupuri.

Într-un studiu nerandomizat (P9754, CL Schwarz *et al* *Pediatr. Blood Cancer* 2016) la pacienții cu osteosarcom fără metastaze (vârsta medie 13 ani, vârste cuprinse între 3-30 ani), în care toți pacienții au fost tratați cu doxorubicină (450-600 mg/m²) în combinație cu dexrazoxan (rata dexrazoxan : doxorubicină 10:1) (242 pacienți expuși la cel puțin 450 mg/m² doxorubicină și 101 expuși la 600 mg/m² doxorubicină), la cinci pacienți au fost raportate disfuncții ale ventriculului stâng de Grad 1 sau 2 și la cel puțin patru dintre aceștia au fost tranzitorii. La doi dintre acești pacienți, administrarea de doxorubicină a fost ulterior oprită. Nu s-a înregistrat cardiomiopatie de grad 3, 4 sau 5 (disfuncție ventriculară). Un alt pacient la administrarea a 600 mg/m² doxorubicină a prezentat o creștere de gradul 3 a valorilor serice cTnT, fără disfuncție miocardică documentată. Valorile scurtării fracționate a fibrelor ventriculului stâng de la 104 pacienți au fost convertite în scoruri z (SFZ) pentru a examina modificările funcției cardiace de la momentul înrolării. S-a observat că SFZ a scăzut semnificativ din punct de vedere statistic odată cu creșterea timpului, cu modificări săptămânale ale unității standardizate (scor z pentru 1) de $-0,017 \pm 0,009$ (modificare anuală estimată de 0,9 unități SFZ). Alocarea pe terapia standard (450 mg/m² doxorubicină) sau creșterea dozei (600 mg/m² doxorubicină) nu a determinat modificări ale SFZ. În ceea ce privește cardiotoxicitatea clinică, valorile biomarkerilor și analiza SFZ, având în vedere dozele cumulative de 450 mg/m² până la 600 mg/m² doxorubicină, riscul de cardiomiopatie acută a fost scăzut (vezi și pct. 4.2, 4.3, 4.4 și 4.8).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravenoasă la pacienții cu neoplasm, cinetica plasmatică a dexrazoxanului a urmat, în general, un model deschis, bicompartimental, cu o cinetică a eliminării de gradul 1. Concentrația plasmatică maximă observată după o perfuzie de 1000 mg/m², administrată în decurs de 12-15 minute, este în jur de 80 μg/ml, cu o valoare a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) de 130 ± 27 mg•ora/l. Concentrațiile plasmatice au scăzut ulterior, cu un timp de înjumătățire plasmatică mediu de $2,2 \pm 0,42$ ore. Clearance-ul total al dexrazoxanului la adulți este estimat la $14,4 \pm 2,8$ l/h.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este de $44,0 \pm 3,9$ l, sugerând faptul că dexrazoxanul se distribuie, în principal, în volumul total de apă din organism. Legarea dexrazoxanului de proteinele plasmatice este redusă (< 2%) și nu pătrunde în lichidul cefalorahidian într-o măsură clinic semnificativă.

Biotransformare și metabolizare

Cyrdanax și metaboliții săi au fost detectați în plasmă și urină la animale și om.

Eliminare

Excrețarea prin urină joacă un rol important în eliminarea dexrazoxanului. Excreția urinară totală a dexrazoxanului nemodificat este de aproximativ 40%.

Populații speciale

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice foarte limitate la copii și adolescenți indică faptul că deși valorile absolute ale clearance-ului substanței active sunt mari, valorile normalizate pentru suprafața corporală nu sunt diferite semnificativ de cele ale adulților.

Pacienți vârstnici

Nu s-au efectuat studii cu dexrazoxan la vârstnici. Clearance-ul substanței active poate fi redus la pacienții vârstnici și pacienți cu clearance redus al creatininei.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Comparativ cu pacienții din grupul de control (clearance-ul creatininei (CLCR) >80 ml/min), expunerea a fost de 2 ori mai mare la pacienții cu insuficiență renală moderată (CLCR de 30 până la 50 ml/min) până la severă (CLCR <30 ml/min). Modelele experimentale indică faptul că o expunere echivalentă (ASC_{0-inf}) poate fi atinsă dacă doza se reduce la 50% la pacienții cu CLCR mai mic de 40 ml/min, în comparație cu pacienții din grupul de control (CLCR) >80 ml/min).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doze repetate

Studiile preclinice indică faptul că, în cazul administrării repetate a dexrazoxanului, principalele organe țintă sunt cele cu diviziune celulară rapidă: măduva hematogenă, țesutul limfoid, testiculele și mucoasa gastrointestinală.

Administrarea de dexrazoxan a fost asociată cu atrofie testiculară la doze intravenoase de 25 mg/kg la șobolani și de 20 mg/kg/săptămână la câini.

Schema terapeutică utilizată este un factor principal în ce privește gradul toxicității tisulare produse de dexrazoxan. O doză unică crescută este mai bine tolerată decât aceeași doză administrată în mod repetat în decursul unei zile.

Mutagenitate

S-a arătat că dexrazoxanul are activitate mutagenă și genotoxică atât în studii in vitro cât și in vivo.

Carcinogenitate

Potențialul carcinogen al dexrazoxanului nu a fost investigat. Cu toate acestea, administrarea de lungă durată a unor doze mari de razoxan, amestecul racemic în care dexrazoxanul se regăsește sub formă de enantiomer S(+), a fost asociată cu dezvoltarea de neoplasm al celulelor hematopoietice la femelele șoarece, neoplasm al limfocitelor la femelele șoarece și adenocarcinom uterin la femelele șobolan.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere – teratogenitate

Există date limitate privind fertilitatea din studiile disponibile la animale, însă au fost observate modificări la nivel testicular la șobolani și câini după doze repetate.

Studiile privind efectele asupra funcției de reproducere la animale evidențiază faptul că dexrazoxanul este embriotoxic la șoareci, șobolani și iepuri și teratogen la șobolani și șoareci (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fără excipienți

6.2 Incompatibilități

Cyrdanax nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschidere

250 mg: 2 ani

500 mg: 4 ani

După reconstituire și diluare

Stabilitatea fizico-chimică în vederea utilizării a fost demonstrată pentru 8 ore la 4°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în vederea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 4 ore la 2°C - 8°C (în frigider), protejat de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Înainte de deschidere:

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. Pentru condițiile de depozitare ale medicamentului după reconstituire/diluție, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu flacon (din sticlă brună tip I), conținând 250 mg (500 mg) pulbere liofilizată, închis cu dop din cauciuc bromobutitic, prevăzut cu capsă din aluminiu și disc din polipropilenă (flacon a 250 mg – disc de culoare galbenă; flacon a 500 mg – disc de culoare albă).

Cyrdanax este disponibil în cutii cu 1 sau 4 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Recomandări pentru manipulare în siguranță

Când se utilizează Cyrdanax, medicul prescriptor trebuie să ia în considerare ghidurile naționale sau cele acceptate privind manipularea medicamentelor citotoxice. Reconstituirea trebuie efectuată numai de personal specializat și în spații desemnate. Manipularea nu trebuie efectuată de către gravide.

Se recomandă utilizarea mănușilor și altor echipamente de protecție pentru a preveni contactul cu tegumentele. S-au raportat reacții cutanate în urma contactului cu Cyrdanax.

Dacă Cyrdanax intră în contact cu tegumentele sau mucoasele, suprafețele implicate trebuie spălate imediat cu apă din abundență.

Prepararea medicamentului în vederea administrării intravenoase

Reconstituirea Cyrdanax

Pentru reconstituire, conținutul fiecărui flacon 250 mg/500 mg trebuie dizolvat în 12,5 ml/25ml apă pentru preparate injectabile. Conținutul flaconului se va dizolva în câteva minute, prin agitare ușoară. Soluția reconstituită are un pH de aproximativ 1,8. Ulterior, această soluție trebuie diluată înaintea administrării la pacient.

Diluarea soluției reconstituite

Pentru a evita riscul tromboflebitelor la locul injecției, Cyrdanax trebuie diluat înainte de perfuzare cu una dintre soluțiile menționate în tabelul de mai jos. Este de preferat să fie utilizate soluții cu un pH

mai mare. Volumul final este proporțional cu numărul de fiole Cyrdanax utilizate și cantitatea de soluție perfuzabilă pentru diluare care poate fi între 12,5 ml și 100 ml pentru fiecare flacon.

În tabelul de mai jos sunt prezentate volumul final și pH-ul aproximativ al medicamentului reconstituit și diluat pentru un flacon și 4 flacoane de Cyrdanax. Volumele minime și maxime de soluție perfuzabilă utilizate pentru un flacon sunt prezentate mai jos.

Flacon cu 250 mg: Cyrdanax 20mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Soluție perfuzabilă utilizată pentru diluare	Volumul de soluție utilizat pentru a dilua 1 flacon cu Cyrdanax soluție reconstituită	Volumul final pentru un flacon	Volumul final pentru 4 flacoane	pH (aproximativ)
Ringer Lactat	12,5 ml 50 ml	25 ml 62,5 ml	100 ml 250 ml	2,4 3,5
0,16 M Lactat de sodiu*	12,5 ml 50 ml	25 ml 62,5 ml	100 ml 250 ml	3,9 4,6

*Lactatul de sodiu 11,2% trebuie diluat cu un factor de 6 pentru a atinge concentrația de 0,16 M.

Utilizarea unor volume de diluție mai mari (cu un maxim de 50 ml soluție perfuzabilă în plus la 12,5 ml soluție reconstituită de Cyrdanax) este, în general, recomandată pentru a crește pH-ul soluției. Volume de diluție mai mici (cu un minim de 12,5 ml de soluție perfuzabilă la 12,5 ml soluție reconstituită de Cyrdanax) pot fi utilizate la nevoie, având în vedere statusul hemodinamic al pacientului.

Flacon cu 500 mg: Cyrdanax pulbere 20 mg/ml pentru soluție perfuzabilă

Soluție perfuzabilă utilizată pentru diluare	Volumul de soluție utilizat pentru a dilua 1 flacon cu Cyrdanax soluție reconstituită	Volumul final pentru un flacon	Volumul final pentru 4 flacoane	pH (aproximativ)
Ringer Lactat	25 ml 100 ml	50 ml 125 ml	200 ml 500 ml	2,4 3,5
0,16 M Lactat de sodiu*	25 ml 100 ml	50 ml 125 ml	200 ml 500 ml	3,9 4,6

*Lactatul de sodiu 11,2% trebuie diluat cu un factor de 6 pentru a atinge concentrația de 0,16 M.

Utilizarea unor volume de diluție mai mari (cu un maxim de 100 ml soluție perfuzabilă în plus la 25 ml soluție reconstituită de Cyrdanax) este, în general, recomandată pentru a crește pH-ul soluției. Volume de diluție mai mici (cu un minim de 25 ml de soluție perfuzabilă la 25 ml soluție reconstituită de Cyrdanax) pot fi utilizate la nevoie, având în vedere statusul hemodinamic al pacientului.

Cyrdanax este destinat unei singure utilizări. Dacă nu se utilizează imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 4 ore la temperatura de 2°C până la 8°C (în frigider) protejat de lumină.

Medicamentele administrate parenteral trebuie inspectate vizual pentru detectarea particulelor ori de câteori soluția și recipientul permit. Imediat după reconstituire, Cyrdanax este în mod normal o soluție incoloră până la galben, dar unele variabilități de culoare pot fi observate în timp, ceea ce nu indică pierderea activității dacă medicamentul a fost păstrat conform recomandărilor. Totuși, se recomandă eliminarea medicamentului în cazul în care imediat după reconstituire soluția nu este incoloră până la galben.

Eliminare

Orice soluție neutilizată trebuie eliminată conform reglementarilor locale. În cazul dispozitivelor utilizate pentru reconstituirea și diluarea Cyrdanax se impune precauție și atenție specială.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmaselect International Beteiligungs
GmbH Ernst-Melchior Gasse 20 Vienna
1020 Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11136/2018/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2019