

# DEXRAZOSANO

## Tratamiento de las extravasaciones de antraciclinas

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica  
Junio de 2010

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Dexrazosano

**Indicación clínica solicitada:** Tratamiento de extravasación de antraciclinas.

**Autores / Revisores:** Victoria Vázquez Vela, Inmaculada Nacle López, Miguel Ángel Calleja Hernández, Carlos García Collado, Amparo Moreno Villar; M<sup>a</sup> Teresa Ruiz-Rico Ruiz-Morón.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe. No existe conflicto de intereses.

### 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Dexrazosano

**Nombre comercial:** Savene<sup>®</sup>

**Laboratorio:** Topotarget A/S

**Grupo terapéutico.** Denominación: Agentes Detoxificantes para tratamientos antineoplásicos  
Código ATC: V03AF02

**Vía de administración:** IV

**Tipo de dispensación:** Uso Hospitalario

**Vía de registro:** Centralizada

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de 10 unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Savene <sup>®</sup> 20 mg/mL polvo para concentrado y disolvente para solución para perfusión	10 viales de 500mg (1 vial 25 mL) 3 bolsas de 500 mL de Dexrazosano disolvente.	EU/1/06/350/001	975 €

Existe otra presentación de dexrazosano 500 mg denominada Cardioxane<sup>®</sup> (Novartis farmacéutica S.A.), indicado prevención de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (EMEA, 31/03/2006).

### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

#### 4.1 Mecanismo de acción.

Dexrazoxano tiene dos mecanismos de acción principales:

1. Previene la cardiotoxicidad de la antraciclina: la quelación del hierro, especialmente a través de su metabolito de anillo abierto, reduce el estrés oxidativo de los radicales libres dependientes del hierro, que se asocia a la cardiotoxicidad producida por la antraciclina.

2. Efecto antineoplásico: inhibición de la topoisomerasa II.

No se sabe en qué medida contribuye cada uno de estos mecanismos al efecto protector contra la destrucción de tejidos después de una extravasación de antraciclina.

#### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: Tratamiento de la extravasación de antraciclinas (21/02/2007)

EMA Savene® (Europa): Tratamiento de la extravasación de antraciclinas (28/07/2006).

FDA Totect® (EE.UU): Tratamiento de extravasaciones de antraciclinas intravenosas (Septiembre 2007).

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

##### Posología:

Dexrazosano se debe administrar una vez al día durante 3 días consecutivos.

La dosis recomendada es:

Día uno: 1.000 mg/m<sup>2</sup>

Día dos: 1.000 mg/m<sup>2</sup>

Día tres: 500 mg/m<sup>2</sup>

No se dispone de experiencia en el aumento o disminución de la dosis ni en la modificación del calendario para el tratamiento de la extravasación. Para pacientes con un área de superficie corporal superior a 2 m<sup>2</sup>, la dosis individual no debe exceder los 2.000 mg.

##### Forma de administración:

La dosis indicada debe administrarse como perfusión intravenosa durante un periodo de 1 a 2 horas en una vena grande situada en un área o extremidad diferente de la afectada por la extravasación.

La primera perfusión debe iniciarse lo antes posible y en las primeras seis horas después del accidente. Los tratamientos del Día 2 y del Día 3 deben iniciarse a la misma hora (+/- 3 horas) que el primer día.

##### Preparación:

Antes de la perfusión, es necesario reconstituir dexrazosano polvo con 25 ml de agua estéril para obtener una concentración de 20 mg de dexrazoxano por ml de agua estéril. Una vez reconstituida, la solución debe diluirse en la bolsa con 500 ml de disolvente.

Dexrazosano es un antineoplásico, por lo que se deben adoptar los habituales procedimientos normales para la manipulación y eliminación adecuadas de antineoplásicos. El contacto accidental con la piel o los ojos se debe tratar inmediatamente con cantidades abundantes de agua.

#### 4.4 Farmacocinética.

Dexrazosano sólo se administra por vía intravenosa.

Los datos bibliográficos muestran que la cinética sérica del dexrazoxano después de su administración intravenosa sigue un modelo abierto bicompartimental, dosis-independiente.

- Volumen de distribución: de 0,13 a 1,3 l/kg (mediana 0,49 l/kg). Es independiente de la dosis.

- Área bajo la curva: proporcionales a las dosis.

- Distribución: Rápida distribución por los tejidos, la mayoría de forma inalterada y aproximadamente el 2% ligado a proteínas.

- Biotransformación: Hidrólisis intracelular con obtención de dos metabolitos intermedios, de un anillo abierto (B y C) y dos anillos abiertos (ADR-925), éste con estructura similar al EDTA, potente quelante de hierro y de cationes divalentes como los iones de calcio. Los estudios *in vitro* muestran gran estabilidad del dexrazoxano, es poco probable que se produzca un metabolismo importante mediante el citocromo P450.

- Eliminación: Cinética de eliminación bifásica. Semividas de eliminación: de 0,18 a 1 h (mediana 0,34 h) y las semividas de eliminación finales de 1,9 a 9,1 (mediana 2,8 h). La recuperación urinaria total sin cambiar es del 34% al 60%.

- Aclaramiento: El aclaramiento sistémico es independiente de la dosis. Se puede ver reducido en pacientes con un bajo aclaramiento de la creatinina.

- No hay suficientes datos disponibles para extraer conclusiones definitivas relativas a los factores farmacocinéticos intrínsecos como la edad, el género, la raza y el peso. No se han realizado estudios sistemáticos de las variabilidades inter e intraindividuales.

Parámetros farmacocinéticos para una dosis iv de 1000mg/m<sup>2</sup> de dexrazoxano:

AUC<sub>0-∞</sub> (h.mg/l) 12 137 (49)

T<sub>1/2β</sub> (h) 12 2.66 (1.54)

V<sub>dss</sub> (l) 12 38.8 (7.9)

CL<sub>tot</sub> (l/h) 12 13.8 (3.7)

CL<sub>ren</sub> (l/h) 9 5.9 (1.2)

Urinary excretion (%) 9 42 (8)

#### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

La extravasación accidental de antraciclinas puede causar daño severo a los tejidos del área afectada que puede progresar durante días o semanas con importantes secuelas y en la que a veces es necesario la eliminación del tejido dañado mediante cirugía.

Para la extravasación de antraciclinas se ha empleado diversas medidas terapéuticas, entre las que se incluye la aplicación de medidas físicas (frío o calor local), tratamiento tópico con dimetilsulfóxido (DMSO), hialuronidasa o infiltración de corticosteroides y la intervención quirúrgica, como desbridamiento y el injerto de piel, que puede ser utilizada en primera línea o reservada para los pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones como ulceración o necrosis.

Savene® (dexrazosano) es el primer medicamento autorizado para el tratamiento de la extravasación accidental por antraciclinas y fue designado medicamento huérfano, dado que el número de pacientes que presentan extravasación por antraciclinas es pequeño (enfermedades rara) el 19 de septiembre de 2001.

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	Savene®	Dimetilsulfóxido (DMSO)
Presentación	20 mg/mL polvo para concentrado y disolvente 25 mL para solución para perfusión (500mg DRZ) (10 viales)	Fórmula Magistral Presentación comercializada: DMSO 99,9% toallitas (60 unidades)
Posología	Día uno: 1.000 mg/m <sup>2</sup> Día dos: 1.000 mg/m <sup>2</sup> Día tres: 500 mg/m <sup>2</sup>	Aplicación 1-2mL (1 toallita) cada 6h en el área afectada durante 6-14 días.
Características diferenciales	Tratamiento intravenoso de la extravasación de antraciclinas	Tratamiento tópico para prevenir el daño por extravasación de antraciclinas
Coste por unidad (PVL + IVA)	975 €	Producto químico 100g = 4.24 € 1 Toallita = 0.832 €

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se presentan los ensayos clínicos pivotaes:

#### Mouridsen HT et al. **Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies.** Ann Oncol (2007) 18(3): 546-50

-Diseño:

TT01: Fase II, prospectivo, abierto, de un solo brazo, multicéntrico (Dinamarca).

TT02: Fase II, prospectivo, abierto, de un solo brazo, multicéntrico, internacional (Dinamarca, Alemania, Italia, Polonia y Países Bajos)

-Tratamiento: Grupo activo en tratamiento con dexrazosano (un solo brazo).

- Características demográficas de los pacientes:

La mayoría (69%) de los pacientes incluidos en los dos estudios fueron mujeres, con una media de edad de 55 años en ambos grupos (34-81 años). El diagnóstico de cáncer más común fue el de mama (50%) y linfoma (39%).

Para evaluar la eficacia y seguridad de dexrazosano los pacientes se valoraron a las 24 y 48h de la extravasación, durante el mes siguiente de forma semanal y el día 90 (3 meses de seguimiento).

-Nº de pacientes:

TT01: n= 23 pacientes. Pacientes reclutados en 10 centros de Dinamarca.

TT02: n= 57 pacientes. Pacientes reclutados en 24 centros de Dinamarca, Alemania, Italia, Polonia y Países Bajos.

En ambos estudios, el régimen de dosificación fue el mismo. Todos los pacientes recibieron terapia con dexrazosano como perfusión intravenosa a dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup> de 1 a 2 horas y durante las primeras 6 horas tras la extravasación, seguido de una dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup> a las 24 horas y 500 mg/m<sup>2</sup> 48 horas más tarde

La aplicación de medidas físicas, aspiración aguda y refrigeración local, fueron permitidas, no así el tratamiento local con dimetilsulfoxido (DMSO) o esteroides.

Para la comparación se utilizaron datos históricos, que mostraban tasas de cirugía del 35-50%, en los casos probados por biopsia fluorescente positiva.

-Tamaño muestral: calculado en base a la hipótesis nula que la tasa quirúrgica de intervención es menor que un 20% en el ensayo danés TT01 y un 35% en el internacional TT02. La muestra calculable para el ensayo danés es de 25 pacientes y 32 en el internacional.

-Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años de edad, con cáncer y en tratamiento con antraciclinas. Historia de extravasación por antraciclinas confirmada microscopia fluorescente de una o varias biopsias de tejido, en las primeras 6 horas tras el accidente y con presencia de al menos uno de los siguientes síntomas: dolor, hinchazón, rojez y aparición de ampollas.

-Criterios de exclusión: Alergia conocida al dexrazosano, sospecha razonable de extravasación de otros componentes distintos a antraciclinas, disfunción hepática (> de 3 veces el límite normal de ASAT, ALAT, LDH, Bilirrubina y fosfatasa alcalina), mujeres embarazadas o mujeres con riesgo de embarazo por contracepción inadecuada. En los estudios clínicos no se han incluido a pacientes con Criterios Comunes de Toxicidad hematológica > grado 1.

-Pérdidas:

TT01: de los 23 pacientes reclutados solo se evaluó la eficacia en 18. En 4 pacientes la biopsia-fluorescente resultó negativa. Un paciente no recibió tratamiento con dexrazosano por extravasación desde un catéter venoso central.

TT02: De los 57 pacientes reclutados solo se evaluó la eficacia en 36 (13 pacientes con biopsia-fluorescente negativa y 8 presentaron desviaciones del protocolo).

En total, se evaluó la eficacia en 80 pacientes y la seguridad en 75.

-Tipo de análisis :

TT01: Se evaluó la eficacia y seguridad en 18 pacientes.

TT02: Se evaluó la eficacia en 36 pacientes y en 57 la seguridad.

### Resultados

Variable evaluada en el estudio	TT01 Ensayo Danés	TT02 Internacional	Combinado
<b>N= Pacientes evaluados</b>	<b>18</b>	<b>36</b>	<b>54</b>
<p><i>Resultado principal</i> -Breve descripción variable: Número de pacientes que no requieren intervención quirúrgica por extravasación de antraciclinas confirmado por biopsia fluorescencia-positiva. Dexrazoxano fue considerado efectivo si la cirugía podía ser prevenida en: TT01: 80% y TT02: 70% de los pacientes con biopsia fluorescente positiva (en el 100%).</p>	<p>0/18 pacientes requirió intervención quirúrgica  (p=0.018) (95% CI 0-18.5%)</p>	<p>1/36 pacientes requirió intervención quirúrgica  Incidencia: 2,8% p&lt;0.0001 (95% CI 0.1-14.5%)</p>	<p>1/54 pacientes requirió intervención quirúrgica  Incidencia: 1.8%</p>

<i>Resultados secundarios de interés</i>			
Número de pacientes que no requieren aplazar o cancelar el tratamiento citostático			
Número de pacientes que evitan la hospitalización por la extravasación			
Reducción de los síntomas descritos y progresión clínica en el área dañada			
Evaluación de la tolerabilidad y toxicidad del dexrazosano			
<b>N= Pacientes evaluados</b>	<b>18</b>	<b>36</b>	<b>54</b>
Una o más secuelas	2 (11.1%)	13 (36.1%)	15 (28%)
Molestias sensoriales	2 (11.1%)	7 (19.4%)	9 (17%)
Atrofia piel	1 (5.6%)	4 (11.1%)	5 (9.3%)
Dolor	1 (5.6%)	9 (25.0%)	10 (18%)
Desfiguración	0 (0.0%)	1 (2.8%)	1 (1.9%)
Limitación del movimiento	0 (0.0%)	3 (8.3%)*	3 (5.6%)
Necrosis (excluyendo la necrosis en el área de la biopsia)	0 (0.0%)	1 (2.8%)	1 (1.9%)
Necrosis (incluyendo el área de la biopsia)	1 (5.6%)	3 (8.3%)	4 (7.4%)
Aplazamiento o cancelación del tratamiento citostático tras extravasación	6 (33.3%)*	10 (27.8%)*	16 (30%)
Hospitalización por extravasación	+9 (50.0%)	+ 13 (36.1%)	22 (41%)

\* La media días demora fue de 8.7 días con un rango de 2-24 días en el primer estudio y de 10 (7-15) en el segundo  
+ La media días demora fue de 3.3 días con un rango de 1-16 días en el primer estudio y 13 (1-64) en el segundo

### Datos comparativos de eficacia dexrazosano vs DMSO

Summary of Reports Using DMSO or Dexrazoxane in Humans						
Reference	Design	Pts. (N)	Drug	Treatment	Results	
Olver (1988)	prospective	20	doxorubicin (n = 18) daunorubicin (n = 2)	topical DMSO 99% every 6 h for 14 days	no pt. developed ulcerations or required surgery	
Bertelli (1995)	prospective	144	doxorubicin, epirubicin, mitomycin (n = 68)*	topical DMSO 99% every 8 h for 1 wk and local cooling for 60 min every 8 h for 3 days	58.8% had complete resolution of symptoms at 1 wk 29.3% of pts. continued DMSO up to 6 wk until resolution of pain and erythema	
Ludwig (1987); Bos (2001)	prospective case report	8 1	anthracycline (n = 7) mitomycin (n = 1) epirubicin	topical DMSO 90% and 10% $\alpha$ -tocopherol every 12 h for 48 h dexrazoxane 1000 mg iv 12 h after extravasation, topical DMSO for 20 min, ice for 12 h, hydrocortisone for 3 wk	no pt. developed ulceration all functions of pt.'s wrists completely restored	
Jensen (2003)	case report	1	epirubicin	dexrazoxane 1000 mg/m <sup>2</sup> iv 2 h after extravasation, 1000 mg/m <sup>2</sup> on day 2, 500 mg/m <sup>2</sup> on day 3; application of ice	pain and erythema subsided at 24 h after extravasation	
El-Saghir (2004)	case report	1	doxorubicin	dexrazoxane 1500 mg iv 1 h after extravasation, 1500 mg at 5 h, 750 mg at 24 h; DMSO every 6 h for 3 doses	pain relieved after first dose; 3 mo later, the pt. developed an ulcer at the site and required surgical debridement	
Langer (2000)	case report	2	epirubicin (n = 1) doxorubicin (n = 1)	dexrazoxane 1000 mg/m <sup>2</sup> iv within 5 h of extravasation, 1000 mg/m <sup>2</sup> on day 2, 500 mg/m <sup>2</sup> on day 3	neither pt. had sequelae at 3 mo	
Frost (2006)	case report	2	doxorubicin	dexrazoxane 1500 mg iv on days 1 and 2, 750 mg on day 3; DMSO for 5 days	no necrosis occurred in either pt.	
Mouridsen (2007)	prospective	53	epirubicin doxorubicin daunorubicin	dexrazoxane 1000 mg/m <sup>2</sup> iv within 6 h of extravasation, 1000 mg/m <sup>2</sup> 24 h after extravasation, 500 mg/m <sup>2</sup> 48 h after extravasation	1 pt. (1.8%) required surgical debridement; 71% continued scheduled chemotherapy	

DMSO = dimethyl sulfoxide.  
\*The remaining 76 subjects received mitoxantrone, cisplatin, carboplatin, ifosfamide, or fluorouracil.

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

El propósito general de los estudios fue la de investigar la eficacia de dexrazosano intravenoso para prevenir los daños en los tejidos producidos por la extravasación accidental de antraciclina y, por lo tanto, evitar que los pacientes fueran sometidos a la escisión quirúrgica del tejido afectado y prevenir el aplazamiento del tratamiento citostático. En la evaluación de la eficacia no se incluyeron pacientes con extravasación desde un dispositivo de acceso venoso central. En ambos estudios, el tratamiento con dexrazosano evitó el desarrollo de necrosis, permitió continuar el tratamiento quimioterápico según lo programado en la mayoría de los pacientes y redujo la aparición de secuelas (sólo se observaron secuelas leves y escasas a largo plazo).

**TT01:** De los 23 pacientes reclutados solamente se evaluó la eficacia y seguridad en 18.

4 pacientes por biopsia-fluorescente con resultado negativo. La biopsia de un paciente no pudo ser obtenida (catéter venoso central). De los 18 pacientes, 17 recibieron dexrazosano los días 0,1 y 2. Un paciente los días 0 y 1 solamente. 16 pacientes estuvieron en seguimiento 3 meses. 2 completaron la visita 28, pero fallecieron por progresión de la enfermedad antes de los 3 meses. Media del área de extravasación: 23 cm<sup>2</sup>.

El tratamiento demostró ser 100% efectivo, es decir, ninguno de los 18 pacientes con biopsia confirmada por fluorescencia positiva requirió cirugía (CI: 95%; 0-18,5%) y el efecto fue estadísticamente significativo (P=0.018) frente a la hipótesis nula que prueba una tasa de un 20% de necesidad de intervención quirúrgica.

Del total, 12 pacientes continuaron con la quimioterapia programada tras el incidente de extravasación y 6 (33%) experimentaron retrasos. Nueve pacientes (50%) tuvieron que ser hospitalizados con una estancia media de 3.3 días (rango 1-6, mediana 3 días).

**TT02:** De los 57 pacientes incluidos en el estudio sólo en 36 fue evaluada la eficacia de dexrazosano. Los 57 pacientes recibieron la primera dosis de dexrazosano, en los 57 se evaluó la seguridad. Media del área de extravasación: 39 cm<sup>2</sup>.

Así, 13 pacientes presentaron biopsia-fluorescente negativas y 8 desviaciones fuera de protocolo. 1 de 36 pacientes requirió intervención quirúrgica secundaria a la extravasación, por tanto, la incidencia estimada fue de un 2,8% (CI:95%; 0.1-14.5%), constituye una reducción significativa comparada con la estimación basada en la literatura.

10 pacientes (27,8%) tuvieron que posponer el tratamiento quimioterápico (10 días de media, 7-15 días). 13 (36.1%) individuos en el segundo ensayo fueron hospitalizados debido a las extravasaciones, con una media de estancia en el hospital de 13 días (1-64).

La mayoría de las extravasaciones ocurrieron durante los primeros 3 ciclos de tratamiento con antraciclinas (TT01 50% y TT02 61%). La extravasación accidental de doxorubicina tuvo lugar en 23 pacientes, epirubicina 31 pacientes y daunorubicina en un solo paciente. En ambos estudios (estudio combinado) solo 1 paciente precisó cirugía, de los 54 en lo que se evaluó la eficacia de dexrazosano. La mayoría de los pacientes (72%) no presentó secuelas debidas a la extravasación durante los tres meses de seguimiento.

## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

**Validez interna:** Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Se han llevado a cabo dos estudios, con un total de 80 pacientes que presentaron extravasación debida a antraciclinas tales como epirubicina o doxorubicina. Los estudios evaluaron la eficacia de dexrazosano por la reducción del número de pacientes que precisaron cirugía para corregir el daño causado por la extravasación. No se comparó con ningún otro medicamento, debido a la naturaleza accidental de la extravasación y la falta de eficacia demostrada en otros tratamientos no quirúrgicos.

Por tanto, la evidencia de la eficacia de dexrazosano proviene solamente de estos dos estudios en fase II/III, no controlados, que concluyen que es efectivo en la prevención del daño por extravasación de antraciclinas. Después del tratamiento con dexrazosano, la tasa de intervención quirúrgica secundaria a la extravasación fue 0% (95% CI, 0% a 18,5%) en el primer estudio, y 2,8% (95% CI, 0,1% a 14,5%) en el segundo, es decir, sólo 1 de los 54 (18+36) pacientes en los que pudo medirse la eficacia de dexrazosano, presentó daños tisulares que precisaron cirugía como consecuencia tras la extravasación. El pequeño tamaño muestral constituye una limitación para evaluar la validez de los resultados.

Cada estudio definió un límite para la tasa de intervención quirúrgica por debajo de la cual dexrazosano sería considerado efectivo por lograr una reducción significativa en comparación con la descrita en la literatura, en pacientes con extravasación accidental de antraciclinas verificada por biopsia-fluorescente positiva. Los comparadores indirectos constituyen una limitación potencial. Se utilizaron datos históricos, que mostraban tasas de cirugía del 35-50%, en los casos probados por biopsia fluorescente positiva.

No obstante, las tasas observadas en ambos estudios fueron reducidas substancialmente comparadas con las tasas históricas: en el primer estudio se definió en un 80% y en el segundo en un 70%. No fue posible la individualización de la dosis de dexrazosano en función de la cantidad de antraciclina extravasada. No se dispone de experiencias sobre la modificación o individualización de la dosis.

El Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) concluye que el efecto demostrado por dexrazosano en estos dos ensayos puede ser considerado como un beneficio clínico claro. Los pacientes fueron incluidos en el análisis de eficacia sólo si la extravasación fue confirmada por fluorescencia en la biopsia. Ninguno de los pacientes excluidos del análisis de eficacia con biopsia fluorescente negativa requirió intervención quirúrgica.

Sin embargo, en la práctica clínica la biopsia no es posible realizarla en todos los centros y dexrazosano podría estar indicado en estos pacientes. Además, dexrazosano no es válido en los casos de extravasación de antraciclinas en catéter venoso central.

#### **Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:**

Hay que tener en cuenta que la intervención quirúrgica por extravasación de antraciclinas es un acontecimiento raro, aunque en los estudios, la cirugía fue reservada para pacientes que desarrollaron complicaciones y cada paciente que necesitó ser intervenido quirúrgicamente fue clasificado como un fracaso del tratamiento.

Hay estudios publicados sobre el empleo de dimetilsulfóxido tópico (DMSO 99%) para esta indicación, pero presentan muchas deficiencias en su diseño (prospectivos, de un solo brazo, no controlados y pequeño tamaño muestral) y aunque los resultados muestran que la mayoría de los pacientes no necesitaron cirugía y baja incidencia de ulceración del área afectada hay que tener en cuenta que la media del área de extravasación medida en los pacientes fue pequeña.

### **5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones**

NO DISPONIBLE

### **5.4 Evaluación de fuentes secundarias**

Los efectos de dexrazosano se comprobaron primero en modelos experimentales, antes de estudiarse en seres humanos. Una serie de estudios del solicitante demostró que dexrazosano administrado en las primeras horas tras la extravasación accidental de doxorubicina, daunorubicina, o idarubicina, redujo la formación de lesiones cutáneas en ratones. También cuantificó el efecto dexrazosano comparando el número de ratones que desarrolló una herida después de recibir dexrazosano con controles sin tratar y constató que la incidencia de herida disminuyó con el aumento la dosis de dexrazosano.

Otros informes sobre series de casos han mostrado que el uso de dexrazosano intravenoso fue eficaz para el tratamiento agudo por extravasación de antraciclinas:

Langer SW, Sehested M, Jensen PB, Buter J, Giaccone G: **Dexrazoxane in anthracycline extravasation.** *J Clin Oncol* 2000, **18**(16):3064.

Se presenta los casos de dos pacientes con extravasación accidental por epirubicina y doxorubicina, ambos recibieron dexrazosano durante 3 días (1000, 1000 y 500mg/m<sup>2</sup> en los días 1-3 respectivamente) y no necesitaron cirugía ni se observaron secuelas.

Jensen JN, Lock-Andersen J, Langer SW, Mejer J: **Dexrazoxane-a promising antidote in the treatment of accidental extravasation of anthracyclines.** *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2003, **37**(3):174-175.

Otro paciente recibió el mismo tratamiento con dexrazosano para la extravasación de epirubicina y no presentó secuelas excepto disestesia.

Bos AM, van der Graaf WT, Willemse PH: **A new conservative approach to extravasation of anthracyclines with dimethylsulfoxide and dexrazoxane.** *Acta Oncol* 2001, **40**(4):541-542.

Un paciente fué tratado con DMSO por extravasación accidental con epirrubicina durante 20 minutos y posteriormente con hidrocortisona tópica, y tras 12 horas con una única dosis de dexrazosano iv. Las lesiones mejoraron lentamente a los 4 meses sin necesidad de cirugía.

El-Saghir N, Otrick Z, Mufarrij A, Abou-Mourad Y, Salem Z, Shamseddine A, Abbas J: **Dexrazoxane for anthracycline extravasation and GM-CSF for skin ulceration and wound healing.** *Lancet Oncol* 2004, **5**(5):320-321.

Paciente que presentó extravasación de doxorubicina en un dispositivo de acceso venoso central, fue tratado con DMSO aplicado cada 6 horas durante 18 horas, hasta que remitió la irritación local, y dexrazosano iv, en dosis de 1500mg en 1h, una segunda dosis a las 5 horas y al día siguiente. A los 3 meses desarrolló necrosis en el área afectada, la cual necesitó cirugía. Los autores concluyen que 3 dosis de dexrazosano previenen los efectos tóxicos inmediatos por la extravasación de antraciclinas. y que, probablemente dosis adicionales de dexrazosano podrían prevenir la necrosis tisular tardía.

Schulmeister, Lisa. **Managing Vesicant Extravasations.** *Oncologist* 2008 **13**: 284-288; doi:10.1634/theoncologist.2007-019

Paciente tratada exitosamente con dexrazosano (1000, 1000 y 500mg/m<sup>2</sup> en los días 1-3 respectivamente) a las dos horas de una extravasación accidental de epirrubicina. El eritema y el dolor desaparecieron a las 24 horas de la extravasación y sin dejar secuelas en la piel. El paciente pudo continuar con la quimioterapia adyuvante programada. Dos semanas más tarde, no evidenció daño tisular pero a los 40 días, experimentó dolor y disestesia leves en el área, que no requirió intervención.

-Guías de Práctica clínica:

**UK Oncology Nursing Society. Anthracycline Extravasation Management Guidelines. (Adapted from the (EONS) Extravasation Guidelines 2007):**

For anthracycline extravasation, a new treatment, Savene™, and the data supporting it is changing the way antidotes are recommended in the “localise and neutralise” strategy.

**North Trent Cancer Network – Extravasation Guidelines 2008 (NHS):**

No se contempla el uso de dexrazosano, si el de DMSO en la extravasación de citostáticos ni cuando se produce en catéteres centrales ni en periféricos.

-Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel nacional: NO DISPONIBLE

Otros países:

Scottish Medicines Consortium 2008. **Dexrazoxane (Savene) - Anthracycline extravasation.** NHS Scotland. March, 2007.

Dexrazosano, 20mg/ml iv (Savene®) No es recomendado para su uso por el Sistema Nacional de Salud de Escocia para el tratamiento de la extravasación de antraciclinas. Los autores concluyen que los datos indican que la administración de dexrazosano se asocia con una baja tasa de cirugía y secuelas tras la extravasación de antraciclinas, sin embargo, estos datos proceden de estudios no controlados, abiertos, en fase II/III y no existen datos comparativos de dexrazosano en la práctica clínica escocesa. No dispone de un análisis económico robusto para evaluar el coste-efectividad de dexrazosano. Dexrazosano, no es recomendado para su uso por NHS Scotland (National Health System of Scotland).

-Opiniones de expertos: NO DISPONIBLE

-Otras fuentes: NO DISPONIBLE

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.



**6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)**

En los estudios realizados hasta la comercialización, la mayoría de los pacientes experimentaron al menos un acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento con dexrazosano.

La combinación de los resultados de los dos estudios disponibles (TT01 y TT02), muestran que los efectos adversos más frecuentes fueron: de carácter gastrointestinal (especialmente náusea) y reacción en el lugar de la inyección (dolor e infección). No hubo casos de toxicidad grado 4 y no hubo muertes relacionadas con el tratamiento.

Los efectos adversos más graves estuvieron relacionados con la supresión de la función de la médula ósea (toxicidad hematológica grado 2-4), de forma más frecuente leucopenia y neutropenia. La tercera parte de los pacientes presentó afectación de la función hepática con elevación de transaminasas.

Todas las reacciones adversas revertían rápidamente. No se registró ningún acontecimiento adverso inesperado.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de los efectos adversos en los dos estudios (80 pacientes).

TT01 y TT02 combinados					
HT Mouridsen et al. <b>Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies.</b> Ann Oncol (2007) 18(3): 546-50					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N (80)				
Efectos adversos (n=80)	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 1-3(%)	No observada toxicidad grado 4
Flebitis superficial	2	4		6 (7.5)	
Fiebre sin neutropenia	2	1	2	5 (6.3)	
Fatiga		2		2 (3.5)	
Reacción en el lugar de la inyección	13	8	1	22 (27.5)	
Alopecia		5	3	8(10.0)	
Náusea	10	5		15(18.8)	
Vómitos	3	3		6 (7.5)	
Diarrea	2		1	3 (3.8)	
Estomatitis/faringitis			2	2 (3.5)	
Neutropenia febril	1		1	2(3.5)	
Resultados laboratorio	Nº pacientes	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 2-4 (%)
Disminución hemoglobina	80	32	2	0	34 (42.5)
Disminución VCM	80	22	20	16	58 (72.5)
Disminución neutrófilos	78	12	17	19	48 (61.5)
Disminución plaquetas	80	4	17	0	21 (26.3)
Disminución sodio	79	0	4	1	5 (6.3)
Disminución potasio	79	0	2	0	2 (2.5)
Incremento potasio	79	2	0	0	2 (2.5)
Incremento fosfatasa alcalina	77	3	0	0	3 (3.9)
Incremento lactato deshidrogenasa	78	1	0	0	1 (1.3)
Incremento aspartato aminotransferasa (AST)	57	19	1	1	21 (36.8)
Incremento alanina aminotransferasa (ALT)	71	12	1	4	17 (23.9)

Incremento bilirrubina	77	5	1	0	6 (7.8)
Incremento creatinina	76	6	1	1	8 (10.5)

Dexrazosano fue administrado a pacientes que recibieron tratamiento con antraciclinas y en los que ocurrió la extravasación accidental. Los efectos citotóxicos (toxicidad hematológica reversible) podrían estar relacionados con el tratamiento quimioterápico y con dexrazosano. Las reacciones adversas más frecuentes también son comunes a dexrazosano y a los citostáticos empleados, así que es difícil de determinar la contribución de éste debido a la ausencia de grupo control en los estudios.

Entre los dos estudios no existen diferencias significativas, aunque se observó que la incidencia de acontecimientos adversos gastrointestinales fue semejante, la reacción en el lugar de la inyección (incluido dolor) fue menos frecuente en el segundo, con una reducción de la incidencia de un 60.8% (14/23) a un 14% (8/54), probablemente por cambio del búfer del solvente.

Los pacientes con neutropenia y/o trombocitopenia grado > 1 no fueron incluidos en los estudios, pacientes más vulnerables con respecto a la toxicidad hematológica.

Es recomendable la vigilancia de los pacientes durante y tras el tratamiento con dexrazosano con la realización de controles hematológicos regulares.

## 6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

No disponible.

## 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No disponible.

## 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

### Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos y ancianos: No se recomienda su uso en estas poblaciones por ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática: No se han realizado estudios No se recomienda su uso en estos pacientes. Una función renal disminuida podría provocar un descenso en la velocidad de eliminación y una exposición sistémica prolongada.

Embarazo y lactancia: No existen datos sobre el uso de dexrazoxano en mujeres embarazadas. Dexrazosano puede causar daños al feto cuando se administra en embarazadas. Hay pocos datos preclínicos disponibles con respecto su toxicidad reproductiva y durante la lactancia.

### Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Dexrazosano debe darse dentro de las 6 horas siguientes a la extravasación.

Se deben realizar exámenes locales del área afectada por la extravasación regularmente tras el tratamiento con dexrazosano hasta su resolución.

Si hay sospechas de extravasación por otras sustancias vesicantes diferentes de las antraciclinas en el mismo acceso intravenoso (por ejemplo, vincristina, mitomicina y vinorelbina) dexrazosano podría no ser efectivo contra la reacción de estas sustancias.

Por ser potencialmente citotóxico se debe realizar un control hematológico regular.

Puede producir disfunción hepática (aumento de transaminasas y bilirrubina) especialmente a dosis superiores a 1.000 mg/m<sup>2</sup> de dexrazoxano. Se recomienda realizar comprobaciones rutinarias antes de su administración en pacientes con deterioro de la función hepática.

Se recomienda a los hombres tratados con dexrazoxano que no conciban un hijo hasta tres meses después del tratamiento por su actividad mutagénica. Las mujeres en edad de riesgo de embarazo deben utilizar medidas anticonceptivas durante el mismo.

Precaución de empleo en pacientes que reciban vacunas de virus vivos atenuadas o en tratamiento con fenitoína.

No se debe utilizar dimetilsulfoxido (DMSO) en pacientes a los que se administra dexrazoxano para tratar la extravasación producida por la antraciclina.

Una vez diluido, dexrazosano contiene potasio (98 mg/500 ml) y sodio (1,61 g/500 ml), debe tenerse en cuenta cuando se administre a pacientes que precisen un control de las concentraciones plasmáticas de estas sustancias.

#### Sobredosis:

Los signos y síntomas de una sobredosis: leucopenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos, diarrea, reacciones de la piel y alopecia. El tratamiento debe ser sintomático.

#### Interacciones:

Interacciones comunes con todos los agentes citotóxicos (incluido dexrazosano) e interacción con anticoagulantes orales.

Usos concomitantes contraindicados: Vacuna de la fiebre amarilla, riesgo de enfermedad vacunal generalizada mortal.

Uso concomitante no recomendado: Vacunas vivas atenuadas, riesgo de enfermedad sistémica. El riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunodeprimidos por la enfermedad subyacente. Si es posible, usar vacunas inactivadas.

Fenitoína: el uso concomitante de medicamentos citotóxicos podría reducir la absorción de la fenitoína y agravar las convulsiones.

Uso concomitante a tener en consideración:

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

Interacción específica con el dexrazoxano: Se comprobó en cinco importantes isoenzimas citocrómicas P450: CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4, y ninguna fue inhibida por dexrazoxano. La toxicidad de este fármaco podría sumarse a la toxicidad producida la quimioterapia, por lo que requiere un control cuidadoso de los parámetros hematológicos.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

Mujeres en edad de riesgo de embarazo que no utilizan medidas anticonceptivas

Se desconoce si dexrazosano se excreta en la leche humana. Debido a las posibles reacciones adversas graves en lactantes expuestos, se recomienda interrumpir la lactancia en madres expuestas a dexrazosano.

Vacunación concomitante con vacuna de la fiebre amarilla.

### 6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

No procede.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s	
	medicamento
	Savene® 20 mg/ml polvo para concentrado y disolvente 25 ml para solución para perfusión (500mg DRZ)
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	975 €
<b>Posología</b>	Día uno: 1.000 mg/m <sup>2</sup> Día dos: 1.000 mg/m <sup>2</sup> Día tres: 500 mg/m <sup>2</sup>
<b>Coste tratamiento completo o tratamiento/año</b>	4.875 €
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la</b>	4.875 €

terapia de referencia

#### 7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

No procede.

#### 7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No procede.

**Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales**

No procede.

#### 7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

#### 7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede.

### 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

#### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

1. La extravasación accidental de antraciclinas es una afección que puede tratarse con métodos diversos, pero para la que no existía ningún tratamiento autorizado.
2. Tanto la FDA (Totect®) como la EMEA (Savene®), han concedido la autorización de comercialización a dexrazosano como medicamento huérfano en la indicación de tratamiento de la extravasación de antraciclinas.
3. No se dispone de ensayos clínicos comparativos. Los resultados proceden de dos estudios en fase II/III de baja calidad metodológica: no controlados, abiertos, de un solo brazo y con un número pequeño de pacientes.
4. En los estudios disponibles, dexrazosano demostró su eficacia en la prevención del daño tisular producido por la extravasación accidental de antraciclinas basándose en datos publicados anteriormente. La mayoría de estas publicaciones son de los años 70-80 y de baja calidad metodológica.
5. Con respecto a la seguridad, dexrazosano en general fue bien tolerado. Es difícil determinar la contribución de dexrazosano a la toxicidad hematológica demostrada en el tratamiento de pacientes sometidos a terapia citotóxica con antraciclinas. La toxicidad fue reversible y manejable.
6. El análisis coste-efectividad de dexrazosano es difícil de evaluar por las deficiencias en el diseño de los estudios. Su precio es muy elevado y, por tanto, su introducción conllevaría un impacto económico negativo en el presupuesto de los Hospitales con un beneficio clínico dudoso.

**-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:**

**B-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT por insuficiente evidencia de que existe una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.**

**8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.**

No procede

**8.3 Indicaciones y servicios aprobados.**

No procede

**8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.**

No procede

**8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).**

No procede

**9.- BIBLIOGRAFÍA.**

1. Ficha técnica de Cardioxane® (Dexrazoxano). Disponible en URL: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new> . [Consultado en Mayo de 2010]
2. Ficha técnica Savene® (Dexrazoxano). Disponible en URL: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new> . [Consultado en Mayo de 2010]
3. EMEA: European Public Assessment Report. 2006 Savene®. EMEA/H/C/682. 2006.- Disponible en: <http://www.emea.eu.int>. [Consultado en Mayo de 2010]
4. EMEA: Scientific discussion Savene®. Disponible en: <http://www.emea.eu.int> . [Consultado en Mayo de 2010]
5. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Totect® (dexrazoxane). Clinical NDA Review.
6. Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidtmann H, Rosti G, Wit M, Knoblauch P et al. Treatment of anthracycline extravasation with Dexrazosano (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol* (2007) 18(3): 546-50
7. Scottish Medicines Consortium 2008. Dexrazoxane (Dexrazosano) - Anthracycline extravasation. NHS Scotland. September, 2008.
8. Langer SW, Sehested M, Jensen PB, Buter J, Giaccone G: Dexrazoxane in anthracycline extravasation. *J Clin Oncol* 2000, 18(16):3064.
9. Jensen JN, Lock-Andersen J, Langer SW, Mejer J: Dexrazoxane-a promising antidote in the treatment of accidental extravasation of anthracyclines. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2003, 37(3):174-175.
10. Bos AM, Van der Graaf WT, Willemsse PH: A new conservative approach to extravasation of anthracyclines with dimethylsulfoxide and dexrazoxane. *Acta Oncol* 2001, 40(4):541-542.
11. El-Saghir N, Otrrock Z, Mufarrij A, Abou-Mourad Y, Salem Z, Shamseddine A, Abbas J. Dexrazoxane for anthracycline extravasation and GM-CSF for skin ulceration and wound healing. *Lancet Oncol* 2004, 5(5):320-321.
12. Seppo W et al. Other uses of dexrazoxane: savene, the first proven antidote against anthracycline extravasation injuries. *Cardiovasc Toxicol* (2007) 7:151-3
13. Bertelli G et al. Topical dimethyl sulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 13, 2851-2855.
14. Oliver IN et al. A prospective study of topical dimethyl sulfoxide for treating antracycline extravasation. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 6, 1732-1735.

15. Informe de evaluación: Dexrazosano (Savene®). Dra. Carmen Lacasa. Servicio de Farmacia. SCIAS - Hospital de Barcelona.
16. North Trent Cancer Network – Extravasation Guidelines. NHS. 2008
17. UK Oncology Nursing Society. Anthracycline Extravasation Management Guidelines. (Adapted from the (EONS) Extravasation Guidelines 2007)
18. Reeves D. Management of Anthracycline Extravasation Injuries. Ann Pharmacother 2007;41:1238- 42

**EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía**

Fecha de evaluación por el Comité: Junio de 2010

Decisión adoptada por el Comité:

**B-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT por insuficiente evidencia de que existe una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.**

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

---

**ANEXO**  
**APARTADO 1 del informe modelo base**

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores  
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

---

**-Se consideran contrato, becas y ayudas:**

**-De importe superior a 2.000 € anuales**

**-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.**

**-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas**

**-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.**

**-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar**

**-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses**

**-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos**

**-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas**