

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Cardioxane

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ.....	1529 / 05.02.08
Одобрено:.....	11 / 15.01.08

1. Име на лекарствения продукт

Cardioxane®

2. Количествен и качествен състав

1 флакон Cardioxane® съдържа лекарствено вещество лиофилизиран dexrazoxane 500 mg под формата на хидрохлорид.

3. Лекарствена форма

Стерилен бял до белезникав лиофилизиран прах за инфузионен разтвор.

4. Клинични данни

4.1 Показания

Профилактика на хроничната кардиотоксичност, предизвикана от употреба на доксорубицин или епирубицин при пациенти с авансирал и/или метастазирал тумор след предходно лечение с антрациклин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Cardioxane се прилага чрез краткотрайна венозна инфузия за около 15 минути, приблизително 30 минути преди прилагането на антрациклин, в доза 20 пъти по-голяма от тази на доксорубицин или 10 пъти по-висока от тази на Епирубицин /или еквивалентен препарат/.

Препоръчва се Cardioxane да се прилага в доза 1000 mg/m^2 , когато се използва обичайната схема на дозировка на доксорубицин от 50 mg/m^2 или на епирубицин 100 mg/m^2 .

Бъбречна недостатъчност: Дозата dexrazoxane трябва да се намали с 50% при пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $<40 \text{ ml/min}$).

Чернодробни нарушения: дозовото съотношение трябва да бъде запазено, т.е, ако дозата антрациклин бъде намалена, съответно и дозата дексразоксан трябва да се намали.

Педиатрични пациенти: опитът при деца е ограничен (вж. раздели 5.1 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към dexrazoxane.

Кърмене.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

При употреба на Cardioxane при пациенти на химиотерапия са докладвани са миелосупресивни ефекти. Поради това се налага хематологичен мониторинг. Левкопенията и тромбоцитопенията бързо отзвучават след спиране на лечението.

При високи дози химиотерапия, когато дозата Cardioxane надвишава 1000 mg/m^2 миелосупресията може значително да се повиши.

Клирънса на дексразоксан и на неговите активни метаболити може да бъде намален при пациенти с понижен креатининов клирънс.

При пациенти на лечение с Cardioxane, понякога се наблюдават чернодробни нарушения.

Стандартния сърдечен мониторинг свързан с употребата на доксорубицин или епирубицин трябва да продължи.



Има ограничена информация за употребата на дексразоксан в комбинация с адювантна терапия или лечебна химиотерапия, поради тази причина ефектът на антитуморната ефикасност при тази популация е неизвестна (вж. 5.1).

Няма достатъчна информация подкрепяща употребата на dexrazoxane при пациенти с инфаркт на миокарда през последните 12 месеца, съществуваща сърдечна недостатъчност (включително сърдечна недостатъчност причинена от лечение с антрациклин), неконтролирана ангина или симптоматична клапална болест на сърцето.

Комбинацията на дексразоксан с химиотерапия може да доведе до повишен риск от тромбоемболизъм.

Сексуално активните мъже, трябва да продължат употребата на ефективни методи за контрацепция в продължение на поне три месеца след преустановяването на лечението с дексразоксан, тъй като той е цитотоксичен лекарствен продукт.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Cardioxane може да потенцира токсичността, предизвикана от химиотерапия или лъчетерапия, поради което е необходимо проследяване на хематологичните показатели по време на първите два цикъла на лечение (вж. 4.4).

Данните за взаимодействие на дексразоксан с други лекарства са ограничени. Ефектите върху CYP450 ензимите или транспортерите на лекарствени молекули не е изследван.

По време на инфузията продуктът не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на dexrazoxane при бременни жени. Проучванията при животни показват ембриотоксични и тератогенни ефекти (вж. 5.3 Предклинични данни за безопасност). Потенциалният риск при хора не е установен. Cardioxane не трябва да се използва от бременни жени, освен ако не е абсолютно наложително. Сексуално активните мъже и жени трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечението. При мъжете контрацепцията трябва да продължи три месеца след преустановяването на терапията с Cardioxane (вж. 4.4).

Няма проучвания при животни за преминаването на активното вещество и/или неговите метаболити в кърмата. Не е известно дали Cardioxane се екскретира в човешката кърма. Поради потенциала за сериозни нежелани ефекти при новородени, експозирани на Cardioxane, майките трябва да преустановят кърменето по време на терапия с Cardioxane (вж. 4.3).

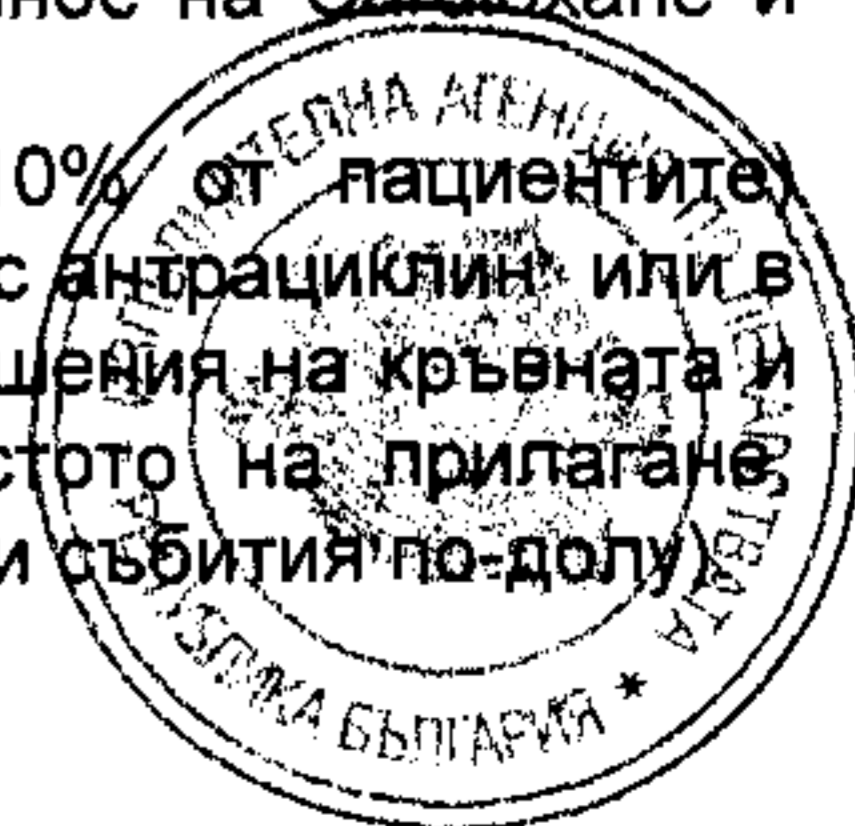
4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за ефекта на Cardioxane върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Прилаган в дозировки, препоръчвани за постигане на кардиопротекция, продуктът не води до увеличаване честотата или тежестта на клиничните симптоми на токсичност при лечение с антрациклин с изключение на хематологичните ефекти, които са докладвани по-често; най-често това е неутропения, която може да бъде тежка и понякога сериозна. Много рядко те може да бъдат свързани с тромбоцитопения и/или анемия или дори с аплазия на костния мозък. Относителния принос на Cardioxane и химиотерапевтичните лекарства не е изяснен.

Най-честите нежелани събития (настъпващи при повече от 10% от пациентите) докладвани при клинични проучвания с химиотерапевтична схема с антрациклин или в комбинация с Cardioxane, са гастроинтестинални нарушения, нарушения на кръвната и лимфната системи, общо неразположение и нарушения в мястото на прилагане, нарушения на кожата и подкожната тъкан (вж таблицата с нежелани събития по-долу).



Други нежелани ефекти докладвани по време на лечение с CARDIOXANE.

Инфекции: инфекции в горните дихателни пътища и белодробни инфекции, септицемия
Нарушения в имунната система: нежелани реакции характерни за общото състояние, сочещо за проява на свръхчувствителност.

Съдови нарушения: венозна тромбоемболия (флебит, белодробен емболизъм).

Общи нарушения и нарушения в мястото на прилагане: болка, еритем, пруритус, кожна некроза и флебит.

Нежелани реакции, наблюдавани при клинични проучвания:

Данните, изброени по-долу, са наблюдавани при повече от 1% от общо 375 пациенти, подложени на химиотерапия в комбинация с Cardioxane по време на клинични проучвания и 157 пациента само на химиотерапия. В случаите на комбинирана терапия, нежеланите реакции се свързват или с антрациклин, или с Cardioxane, но не специфично с Cardioxane.

Групи пациенти и вид лечение:

Пациенти на химиотерапия в комбинация с Cardioxane (n=375)

- 76% от тях са лекувани за рак на гърдата и 24% за различни авансирани тумори
- Лечение с Cardioxane: средна доза от 1010 mg/m² (средна стойност: 1000 mg/m²) в комбинация с доксорубин и средна доза от 941 mg/m² (средна стойност: 997mg/m²) с епирубин.
- Химиотерапевтичен курс при пациенти лекувани за рак на гърдата: 45% комбинирана терапия с доксорубин 50 mg/m² (главно с 5-флуорурацил и циклофосфамид); 17% само с епирубин: комбинирана терапия с епирубин 60 или 90 mg/m² (главно с 5-флуорурацил и циклофосфамид).
- Химиотерапевтични курсове при пациенти с авансирани тумори, различни от рак на гърдата: 18% самостоятелна или комбинирана терапия с доксорубин 50 mg/m²; 4% самостоятелна терапия с доксорубин 100 mg/m² +GCSF; 2% комплексно лечение за не-Ходжкинов лимфом, включващо епирубин и митоксантрон.

Пациенти на химиотерапия:

Всички пациенти са лекувани за рак на гърдата (n=157).

Химиотерапевтична схема: 43%, самостоятелно с епирубин 120 mg/m²; 33% комбинирана терапия с 50 mg/m² доксорубин (главно с 5-флуорурацил и циклофосфамид); 24% комбинирана терапия с епирубин с от 60 до 90 mg/m² (главно с 5-флуорурацил и циклофосфамид).

Чести нежелани реакции при >1% от пациентите, получаващи или самостоятелен химиотерапевтичен курс, или химиотерапия в комбинация с Cardioxane

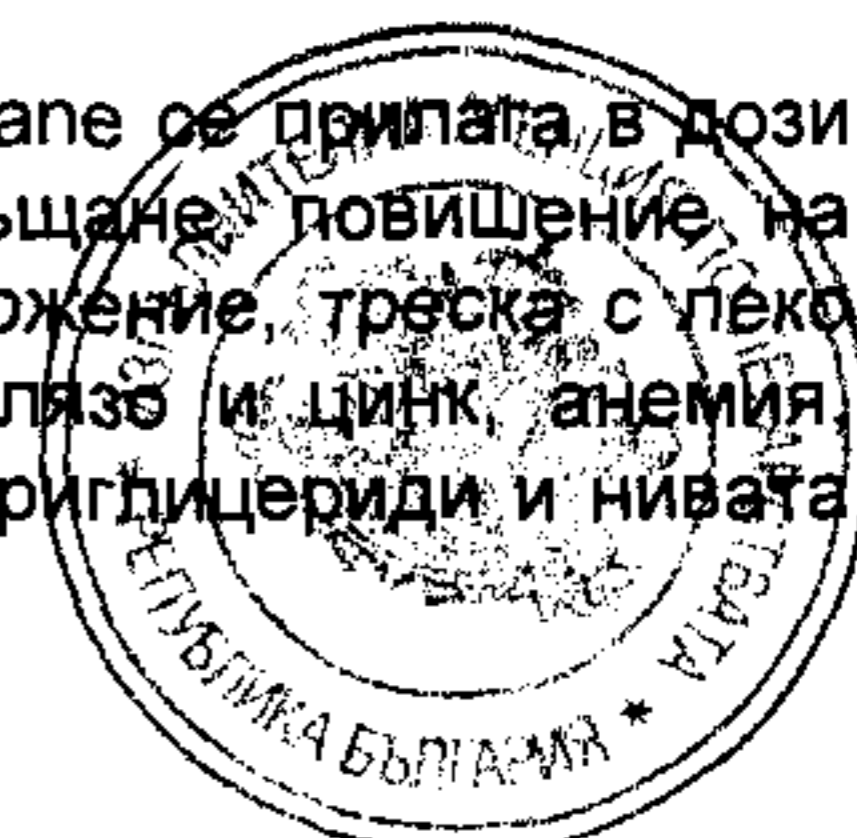
<u>Нежелани реакции</u>	<u>Химиотерапия и CARDIOXANE</u> n=375	<u>Самостоятелен химиотерапевтичен курс</u>
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Анемия	14 %	18 %
Левкопения	18 %	24 %
Неутропения	9 %	20 %
Фебрилна неутропения	4 %	8 %
Тромбоцитопения	5 %	8 %
Нарушения на		



метаболизма и храненето		
Анорексия	2 %	4 %
Нарушения на нервната система		
Парестезии	2 %	4 %
Нарушения на очите		
Конюнктивит	1	3 %
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Диспнея	2 %	3 %
Стомашно-чревни нарушения		
Гадене	50 %	54 %
Стоматит	16 %	34 %
Повръщане	51 %	38 %
Констипация	4 %	10 %
Диария	9 %	17 %
Коремна болка	2 %	4 %
Коремна болка, горна	1 %	2 %
Диспепсия	1 %	3 %
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Алоpecia	72 %	75 %
Нарушения на ноктите	2 %	3 %
Общи нарушения и ефекти в мястото на прилагане		
Астения	13 %	27 %
Възпаление на лигавицата	3 %	14 %
Пирексия	9 %	13 %
Умора	4 %	9 %
Неразположение	8 %	1 %
Изследвания		
Намалена фракция на изтласкване	3 %	10 %

Максималната толерирана доза (МТД) на дексразоксан, прилаган като монотерапия чрез кратка инфузия на всеки три седмици с цел кардиопротекция, не е била специфично проучена. В проучвания на дексразоксан, като цитотоксичен агент, МТД показва зависимост от дозата и дозовия режим, и варира от 3750 mg/m² (при кратки вливания на дози, разделени през повече от 3 дни) до 7420 mg/m² (при прилагане веднъж седмично в продължение на 4 седмици), като миелосупресията и абнормните тестове на чернодробната функция са се оказали дозолимитиращи. МТД е по-ниска при пациенти, които предварително са били силно натоварени с химиотерапия, и при такива с анамнеза за имunosупресия (напр. СПИН).

Следните нежелани реакции са били докладвани, когато Cardioxane се прилага в дози близки до МТД: неутропения, тромбоцитопения, гадене, повръщане, повишение на чернодробните параметри. Други токсични ефекти са: неразположение, треска с леко повишение на температурата, повишен уринен клирънс на желязо и цинк, анемия, абнормно кръвосъсирване, временно повишение на серумните триглицериди и нивата на амилаза и временно понижаване на нивата на серумен калций.



4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране са левкопения, тромбоцитопения, гадене, повръщане, диария, кожни реакции и алоpecia. Няма специфичен антидот и лечението трябва да бъде симптоматично.

Лечението трябва да включва профилактика и лечение на инфекции, регулиране на течностите в тялото и поддържане на храненето.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Публикувани са данни, доказващи, че дозозависимата кардиотоксичност, която се проявява по време на прилагане на доксорубин, може да се дължи на предизвикания от доксорубин желязо-зависим оксидативен стрес, дължащ се на свободни радикали, върху относително незащитения сърдечен мускул.

Дексразоксан, аналог на ЕДТА (етилендиаминтетраоцетна киселина) се хидролизира в сърдечните клетки до продукта ICRF-198 с отворен пръстен. Дексразоксан (ICRF-187) и ICRF-198 могат да образуват хелати с металните йони. Смята се, че навлизането и последващата хидролиза на дексразоксан в миокарда, предпазва от действието на предизвиканата от доксорубин токсичност. Това се извършва посредством изтегляне на метални йони от техните потенциално увреждащи комплекси с доксорубин, както и чрез предотвратяване на редокс-циклизацията на комплекса Fe^{3+} - доксорубин и образуването на ре-активни радикали.

Доказателствата от клиничните проучвания до момента предполагат повишена кардиопротективна полза от дексразоксан, когато общата доза антрациклин се повиши.

Дехразохапе не предпазва от не-сърдечна токсичност, индуцирана от антрациклините.

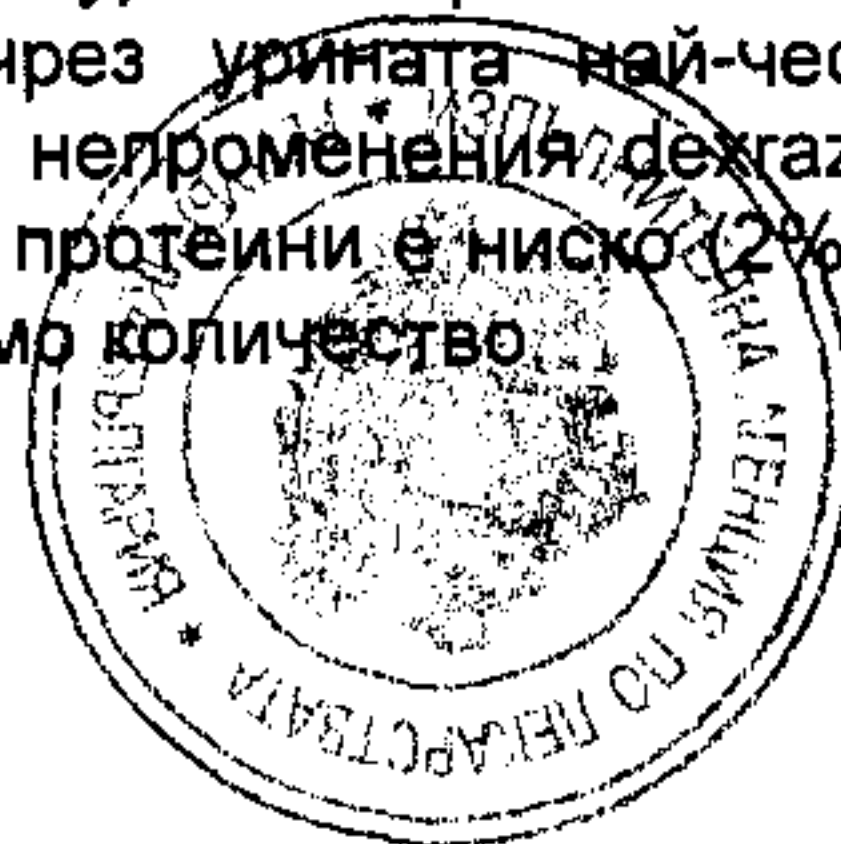
От наличните данни не е ясно дали дехразохапе променя анти-туморната ефикасност на антрациклините. Наличните данни не предоставят ясно доказателство, че анти-туморната ефикасност е повлияна негативно, но няма и намалена обща преживяемост при ограничено follow-up наблюдение.

По-голямата част от контролираните клинични проучвания са проведени при пациенти с авансирал рак на гърдата. Разгледани са данните от 8 контролирани рандомизирани клинични проучвания при възрастни, 780 пациента, получаващи Cardioxaпe и химиотерапия и 789 единствено на химиотерапия. Нивото на смъртност е по-високо при комбинацията на дехразохапе и химиотерапия (5%) в сравнение със самостоятелен химиотерапевтичен курс (3,4%). Разликата е статистически незначителна и няма логична причина, но въпреки това приносът на дехразохапе не може да бъде изключен.

Педиатрична популация: има ограничени данни за ефикасността и безопасността при деца. Рандомизирано проучване при деца с високо рискова лимфоцитна левкемия са демонстрирали кардиопротективна ефикасност, базирана на нивата на сърдечния тропонин T, които се приемат като краен критерий за сърдечно увреждане.

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение, серумната кинетика на дексразоксан протича като при модел на отворена, двукомпартиментна система. Максималните плазмени концентрации се наблюдават след 12-15 минутна инфузия на 1000 mg/m^2 е около $80 \text{ } \mu\text{g/ml}$ с AUC от $130 \pm 15 \text{ mg.h/L}$. След това, плазмените концентрации намаляват със среден полуживот от $2,2 \pm 1,2$ часа. Привидният обем на разпределение е $44,0 \pm 3,9 \text{ l}$, което предполага, че дехразохапе се разпределя основно в тоталния обем телесни течности. Общият клирънс в тялото при възрастни се оценява на $14,4 \pm 1,6 \text{ L/h}$. Cardioxaпe и неговите метаболити са открити в плазмата и урината при животни и хора. По-голямата част от приетата доза се елиминира чрез урината най-често като непроменен дехразохапе. Общата уринна екскреция на непроменения дехразохапе е около 40%. Свързването на дексразоксан със серумните протеини е ниско (2%), той не прониква в цереброспиналната течност в клинично значимо количество.



Клирънсът на активното вещество може да е намален при пациенти напреднала възраст и пациенти с нисък креатининов клирънс. Има ограничени данни за фармакокинетичното взаимодействие на химиотерапевтичните лекарства, различни от doxorubicin, epirubicin, cyclophosphamide, 5-fluorouracil и paclitaxel. Не са провеждани проучвания при пациенти в напреднала възраст и пациенти с бъбречни или чернодробни нарушения.

Педиатрична популация: силно ограничените фармакокинетични данни при деца предполагат, че въпреки че абсолютните стойности на клирънса са по-високи, стойностите, приравнени към телесната повърхност не се различават значително от тези при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания показват, че при многократно приложение първичните прицелни органи на дексразоксан, са тези с бързо клетъчно делене: костен мозък, лимфа, тестиси и стомашно-чревна лигавица. Дозовият режим на Cardioxane е основен фактор за степента на тъканна токсичност. Единична висока доза се понася по-добре, отколкото същата доза, разделена и приложена няколко пъти дневно. Dexrazoxane има доказана мутагенна активност. Не е изследван карциногенния потенциал на dexrazoxane. Все пак продължителната употреба на високи дози razoxane, рацемична смес, в която S(+) енантиометърът на dexrazoxane, се свързва с развитието на вторични злокачествени образувания (предимно остра миелоидна левкемия). Проучвания за репродуктивната функция при животни показват, че razoxane е ембриотоксичен за мишки, плъхове и зайци и, също така, е тератогенен при плъхове и мишки, въпреки че е използван различен дозов режим, в сравнение с този при хора.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Cardioxane не съдържа консерванти и помощни вещества.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са известни несъвместимости с други лекарствени продукти или материали, но въпреки това, Cardioxane не трябва да се смесва с други лекарства по време на инфузията.

6.3 Срок на годност

Преди отваряне: 3 години.

След приготвяне и разреждане:

Химичната и физична стабилност за разтворен и разреден Cardioxane се запазва в продължение на 4 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка разтвореният и разреден Cardioxane трябва да бъде приложен веднага. Ако не бъде употребен веднага, времето за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и то не трябва да надвишава 4 часа при температура от 2°C до 8°C (в хладилник), защитен от светлина.

6.4 Специални условия за съхранение

Преди отваряне:

Да се съхранява при температура под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се защити от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

Флакони (тип I, кафяво стъкло), съдържащи 500 mg прах, затворени с хлоробутилкаучукова гумена запушалка и алуминиева предпазна капачка. Продуктът е поставен в картонена кутия съдържаща 1 флакон.



6.6 Инструкции за употреба

Препоръки за безопасна употреба:

Предписващите специалисти трябва да се обърнат към националните ръководства за употреба на цитотоксични продукти, когато използват Cardioxane. Приготвянето на разтвора трябва да се осъществява от обучен персонал в предназначено за работа с цитотоксични продукти помещение. Приготвянето не трябва да се извършва от бременни жени.

С цел да се избегне контакт с кожата, се препоръчва употребата на ръкавици и защитно облекло. При контакт с Cardioxane са наблюдавани кожни реакции. Ако прах или разтвор на Cardioxane попадне върху кожата или лигавиците, засегнатия участък незабавно трябва да се изплакне добре с вода.

Подготовка за интравенозно приложение:

Разтваряне на CARDIOXANE

Съдържанието на 1 флакон се разтваря в 25 ml вода за инжекции. Съдържанието на флакона се разтваря с помощта на леко разклащане в продължение на няколко минути. Полученият разтвор е с рН приблизително 1,6. Полученият разтвор трябва допълнително да се разрежда преди да бъде приложен на пациенти.

Разреждане на CARDIOXANE

Cardioxane не съдържа консерванти и трябва да се използва веднага след разтварянето.

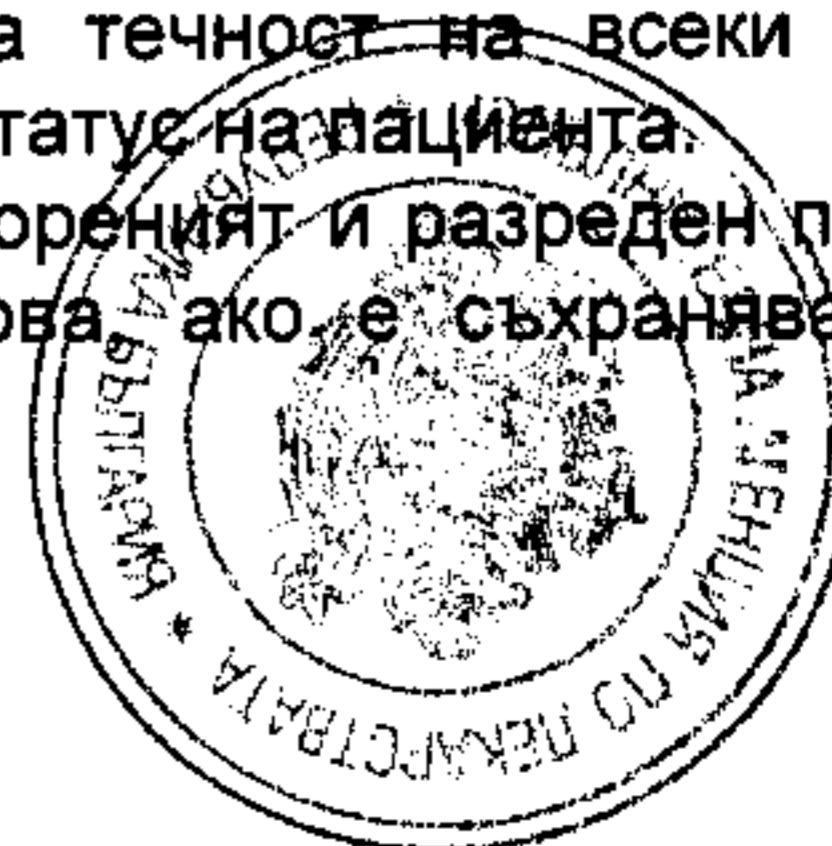
За да се избегне рискът от тромбофлебит на мястото на инжектиране, Cardioxane трябва да се разрежда допълнително непосредствено преди инфузията. За тази цел съдържанието на определения брой флакони, трябва да се смеси с един от разтворите, изброени в таблицата по-долу. За предпочитане е да се използват разтвори с по високи стойности на рН. Крайният обем е пропорционален на броя на използваните флакони CARDIOXANE и количеството инфузионен разтвор за разреждане, което може да бъде между 25 и 100 ml на флакон.

Таблицата по-долу обобщава крайния обем и приблизителната стойност на рН за приготвен и разреден флакон CARDIOXANE. Минималният и максималният инфузионен обем течност за флакон са показани по-долу:

Инфузионен разтвор, използван за разреждане	Обем течност, използван за разреждането на 1 флакон CARDIOXANE	Краен обем, получен от 1 флакон	рН (приблизително)
Ringer Lactate	25 ml	50 ml	2.2
	100 ml	125 ml	3.3
0.16M Sodium Lactate*	25 ml	50 ml	2.9
	100 ml	125 ml	4.2

*Sodium Lactate 11.2% трябва да се разрежда с фактор 6 до достигане на концентрация от 0.16M.

Употребата на по-големи обеми за разтваряне (с максимум 100 ml допълнителна инфузионна течност на всеки 25 ml разтворен Cardioxane) се препоръчва обикновено за повишаване на рН на разтвора. По-малки обеми за разтваряне може да бъдат използвани (най-малко 25 ml допълнителна инфузионна течност на всеки 25 ml разтворен Cardioxane) при нужда според хемодинамичния статус на пациента. Cardioxane е предназначен за еднократна употреба. Разтвореният и разреден продукт трябва да се използва веднага или до 4 часа след това, ако е съхраняван при температура от 2°C до 8°C.



Парентералните лекарствени продукти трябва да се изследват визуално за видими частици, когато контейнерът и разтворът позволяват. Cardioxane обикновено е безцветен до жълтеникав разтвор веднага след приготвяне, но може да се наблюдава промяна на цвета с течение на времето, което не води до загуба на активност на продукта, ако е бил съхраняван правилно. Все пак е препоръчително разтворът да се изхвърли, ако веднага след приготвянето му ако не е безцветен до жълт.

Изхвърляне

Всеки не употребен разтвор трябва да бъде изхвърлен според местните изисквания. Трябва да се вземат съответните предпазни мерки, когато се изхвърля всичко свързано с разтварянето и разреждането на Cardioxane.

7. Производител

Novartis Pharmaceutical UK Ltd
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH 12 5AB
UK

8. Притежател на разрешението за употреба

Novartis Pharma GmbH,
Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Germany

9. Регистрационен номер

20030495

10. Дата на подновяване на разрешението за употреба

14.07.2003 г.

11. Дата на частична актуализация на текста

Януари 2006 г.

