

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cardioxane, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka proszku zawiera 500 mg deksrazoksanu (*Dexrazoxanum*) w postaci deksrazoksanu chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Jałowy, pozbawiony ciał gorączkotwórczych proszek liofilizowany barwy białej lub niemal białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cardioxane jest wskazany w zapobieganiu przewlekłym powikłaniom kardiotoksycznym wywołanym przez stosowanie antracyklin u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i (lub) z rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej skumulowaną dawkę doksorubicyny 300 mg/m² pc. lub skumulowaną dawkę epirubicyny 540 mg/m² pc., gdy konieczne jest dalsze leczenie antracyklinami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Cardioxane jest podawany w krótkotrwałej infuzji dożylniej (15 minut) na około 30 minut przed podaniem antracyklin w dawce odpowiadającej 10-krotności dawki doksorubicyny lub 10-krotności dawki epirubicyny.

Zalecana dawka produktu leczniczego Cardioxane wynosi 500 mg/m² pc. w powszechnie stosowanym schemacie dawkowania doksorubicyny wynoszącym 50 mg/m² pc. lub 600 mg/m² pc. w powszechnie stosowanym schemacie dawkowania epirubicyny wynoszącym 60 mg/m² pc.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Cardioxane u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (klirens kreatyniny < 40 ml/min) dawkę deksrazoksanu należy zmniejszyć o 50% (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U tych pacjentów należy utrzymać odpowiednie proporcje pomiędzy dawkami leków, np.: zmniejszyć dawkę deksrazoksanu proporcjonalnie do zmniejszenia dawki antracykliny.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Cardioxane jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat, u których planowane jest podawanie dawki skumulowanej dokсорubicyny mniejszej niż 300 mg/m² pc. lub równoważnej dawki skumulowanej innej antracykliny (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Produkt leczniczy Cardioxane jest również przeciwwskazany w następujących okolicznościach:

- nadwrażliwość na deksrazoksan;
- karmienie piersią (patrz punkt 4.6);
- jednoczesne stosowanie szczepionek przeciw żółtej febrze (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mielosupresja

Istnieją doniesienia o mielosupresyjnym działaniu produktu leczniczego Cardioxane, które może nasilać podobne działanie wywołane przez chemioterapię (patrz punkt 4.8). Wartość nadiru liczby komórek krwi może być mniejsza u pacjentów leczonych deksrazoksanem. Z tego względu konieczne jest monitorowanie parametrów hematologicznych. Leukopenia i małopłytkowość na ogół ustępują szybko po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Cardioxane.

Jednak po większych dawkach chemioterapii antracyklinami, gdy dawka produktu leczniczego Cardioxane przekracza 1000 mg/m² pc., zahamowanie czynności szpiku może się znacznie nasilić.

Wtórne nowotwory

Ze względu na cytotoksyczne działanie deksrazoksanu polegające na zahamowaniu aktywności topoizomerazy II, jednoczesne przyjmowanie deksrazoksanu i chemioterapii może powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów.

Pacjenci z chorobą nowotworową wykazują zwiększone ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego, niezależnie od leczenia. Pacjenci, którzy otrzymywali leczenie onkologiczne, również znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego.

Po wprowadzeniu do obrotu niezbyt często zgłaszano przypadki ostrej białaczki szpikowej (AML) u dorosłych z rakiem piersi (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży zaobserwowano występowanie drugich pierwotnych nowotworów, w tym ostrej białaczki szpikowej (AML) i zespołu mielodysplastycznego (MDS) zarówno w grupach przyjmujących deksrazoksan, jak i w grupach kontrolnych. Mimo że liczba drugich pierwotnych nowotworów była wyższa w grupie deksrazoksanu, między grupami nie wystąpiła różnica statystyczna. Ogółem w dostępnych badaniach z udziałem dzieci i młodzieży częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów w grupach przyjmujących deksrazoksan są podobne do częstości określonych dla właściwych populacji w innych badaniach (dane historyczne). Jednakże długotrwałe skutki działania deksrazoksanu na drugie pierwotne nowotwory nie są znane i nie mogą być oszacowane z dostępnych danych. W badaniach klinicznych drugie nowotwory pierwotne, w szczególności OBS i zespół mielodysplastyczny (MDS), były obserwowane u dzieci i młodzieży z ziarnicą złośliwą i ostrą białaczką limfoblastyczną przyjmujących chemioterapię, w tym kilka różnych leków cytotoksycznych (np. etopozyd, dokсорubicynę, cyklofosamid).

W badaniach klinicznych zgłoszono rozwój wtórnych nowotworów złośliwych, w szczególności ostrej białaczki szpikowej (ang. *Acute myeloid leukaemia* - AML) i zespołu mielodysplastycznego

(ang. *Myelodysplastic syndrome* - MDS), u dzieci i młodzieży z chłoniakiem Hodgkina (chłoniakiem złośliwym) i ostrą białaczką limfoblastyczną, przyjmujących chemioterapię złożoną z kilku leków o działaniu cytotoksycznym (np. etopozyd, dokсорubicyna, cyklofosfamid) (patrz punkt 4.8).

Wpływ na chemioterapię

W związku z tym, że zarówno deksrazoksan, jak i antracykliny są inhibitorami topoizomerazy, z uwagi na mechanizm działania istnieje prawdopodobieństwo, że deksrazoksan może wpływać na skuteczność leczenia przeciwnowotworowego antracyklinami. Jednak w większości badań przeprowadzonych na dorosłych nie zaobserwowano znaczącej różnicy w częstości odpowiedzi na leczenie oraz w całkowitym czasie przeżycia pomiędzy grupami leczonymi deksrazoksanem i grupami kontrolnymi. W jednym badaniu z udziałem pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi leczonych dokсорubicyną i deksrazoksanem, w porównaniu z pacjentami leczonymi dokсорubicyną i placebo, zaobserwowano znaczący spadek w odpowiedzi guza na leczenie. W tym badaniu częstość odpowiedzi na placebo określono jako wysoką (60,5%), co może stanowić czynnik przyczyniający się do wystąpienia zaobserwowanych różnic w odpowiedzi na leczenie. Pomimo różnic w odpowiedzi na leczenie nie zaobserwowano znaczącej różnicy w czasie do progresji choroby ani w całkowitym czasie przeżycia pomiędzy pacjentami, którzy w tym badaniu otrzymywali deksrazoksan lub placebo.

W żadnym z badań z udziałem dzieci i młodzieży nie zaobserwowano różnicy w rezultacie onkologicznym (przeżycie wolne od zdarzeń) pomiędzy grupami leczonymi deksrazoksanem i grupami leczonymi samą antracykliną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów ze zmniejszonym klirensiem kreatyniny może ulec zmniejszeniu klirens deksrazoksanu i jego aktywnych metabolitów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

W związku z faktem, że u pacjentów leczonych produktem Cardioxane (patrz punkt 4.8) obserwowano czasami zaburzenia czynności wątroby, zaleca się rutynowe wykonywanie badań czynności wątroby przed oraz podczas podawania deksrazoksanu pacjentom, z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności serca

Podczas leczenia deksrazoksanem należy kontynuować standardowe monitorowanie czynności serca związane ze stosowaniem dokсорubicyny lub epirubicyny.

Brak danych potwierdzających zasadność stosowania deksrazoksanu u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego przeżytym w ciągu ostatnich 12 miesięcy, z istniejącą wcześniej niewydolnością serca (w tym kliniczną niewydolnością serca wtórną do, lub w następstwie, leczenia antracyklinami), nieustabilizowaną dusznicą bolesną lub objawową zastawkową wadą serca.

Choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie deksrazoksanu w skojarzeniu z chemioterapią może prowadzić do zwiększenia ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej (patrz punkt 4.8).

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Z uwagi na cytotoksyczne działanie deksrazoksanu, mężczyźni i kobiety podejmujący współżycie seksualne powinni podczas leczenia stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Kobiety i mężczyźni powinni kontynuować stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia deksrazoksanem (patrz punkt 4.6).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Brak badań klinicznych porównujących skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania deksrazoksanu u pacjentów w podeszłym wieku, względem młodszych pacjentów. Zasadniczo należy jednak zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na częstsze stosowanie innych produktów leczniczych, większy stopień chorób towarzyszących oraz możliwe osłabienie czynności wątroby, nerek lub serca.

Reakcja anafilaktyczna

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Cardioxane i antracyklinami obserwowano reakcje anafilaktyczne w tym obrzęk naczynioruchowy, reakcje skórne, skurcz oskrzeli, niewydolność oddechową, niedociśnienie tętnicze i utratę świadomości (patrz punkt 4.8). Przed podaniem leków należy wziąć pod uwagę wcześniejsze występowanie reakcji alergicznych na deksrazoksan (patrz punkt 4.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Cardioxane jest wydalany w postaci niezmienionej za pośrednictwem nerek i metabolizowany w wątrobie oraz nerkach przez amidohydrolazę dihydropyrimidyny do metabolitów z otwartym pierścieniem. Jednoczesne podawanie doksorubicyny (w dawce od 50 m²pc. do 60 mg/m²pc.) lub epirubicyny (w dawce od 60 m²pc. do 100 mg/m²) nie wykazało znaczącego wpływu na farmakokinetkę produktu leczniczego Cardioxane.

W badaniach produkt leczniczy Cardioxane nie miał wpływu na farmakokinetkę doksorubicyny. Istnieją ograniczone dowody uzyskane w czasie badań sugerujące, że klirens epirubicyny może zwiększać się w przypadku wcześniejszego podania deksrazoksanu; miało to miejsce w przypadku stosowania dużych dawek epirubicyny (w dawce od 120 m²pc. do 135 mg/m²pc.).

Produkt leczniczy Cardioxane może nasilać toksyczny wpływ na czynność szpiku spowodowany przez chemioterapię lub radioterapię, dlatego konieczne jest uważne monitorowanie parametrów hematologicznych w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia (patrz punkt 4.4).

Produktu leczniczego Cardioxane nie należy mieszać z żadnymi innymi produktami leczniczymi podczas wlewu dożylnego.

Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie:

Szczepionka przeciw żółtej febrze: ryzyko wystąpienia uogólnionego odczynu poszczepiennego zagrażającego zgonem (patrz punkt 4.3).

Niezalecane jednoczesne stosowanie:

Inne szczepionki zawierające żywe, atenuowane drobnoustroje: istnieje ryzyko uogólnionej choroby zagrażającej zgonem. Ryzyko jest zwiększone u osób z upośledzoną odpornością na skutek choroby podstawowej. Jeżeli to możliwe, należy stosować inaktywowane szczepionki (*poliomyelitis*).
Fenytoina: produkty lecznicze o działaniu cytotoksycznym mogą zmniejszyć wchłanianie fenytoiny i prowadzić do zaostrzenia przebiegu drgawek. Nie zaleca się stosowania deksrazoksanu w skojarzeniu z fenytoiną.

Należy starannie rozważyć jednoczesne stosowanie:

Cyklosporyna, takrolimus: nadmiernie silne działanie immunosupresyjne oraz ryzyko choroby limfoproliferacyjnej.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono jedynie na dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Zarówno kobiety, jak i mężczyźni w wieku rozrodczym, współżyjący płciowo powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas leczenia. W przypadku kobiet i mężczyzn antykoncepcję należy kontynuować jeszcze przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Cardioxane (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Brak odpowiednich danych związanych ze stosowaniem deksrazoksanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały jego działania embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3). Możliwe ryzyko dla ludzi nie jest znane. Produkt leczniczy Cardioxane stosuje się z antracyklinami, które mają właściwości cytotoksyczne, mutagenne oraz embriotoksyczne. Produktu leczniczego Cardioxane nie należy stosować podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Brak badań na zwierzętach dotyczących przenikania substancji czynnej i (lub) jej metabolitów do mleka. Nie wiadomo czy u ludzi deksrazoksan i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Z uwagi na ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych u niemowląt narażonych na działanie produktu leczniczego Cardioxane, podczas leczenia tym lekiem przeciwwskazane jest karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Wpływ produktu leczniczego Cardioxane na płodność ludzi nie był badany. Dostępne są ograniczone dane dotyczące płodności pochodzące z badań na zwierzętach, jednak u szczurów oraz psów po wielokrotnym podaniu dawek zaobserwowano zmiany w jądrach (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Cardioxane wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których w trakcie stosowania produktu leczniczego Cardioxane wystąpi zmęczenie powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Cardioxane jest stosowany w skojarzeniu z chemioterapią antracyklinami, dlatego względny udział antracyklin i Cardioxane w występowaniu działań niepożądanych może być niejasny. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są reakcje hematologiczne i gastroenterologiczne, głównie niedokrwistość, leukopenia, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej oraz osłabienie i łysienie. Działanie mielosupresyjne produktu leczniczego Cardioxane może występować dodatkowo z działaniami wywołanymi przez chemioterapię (patrz punkt 4.4).

Wykaz działań niepożądanych w tabeli

W tabeli zamieszczono działania niepożądane zgłaszane w okresie trwania badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Ze względu na spontaniczny charakter zgłoszeń w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, częstość występowania tych zdarzeń określa się jako „nieznana”, jeśli nie zostały one już zgłoszone podczas trwania badań klinicznych.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania (najczęstsze działania wymieniono w pierwszej kolejności) w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Niezbyt często Zakażenie, posocznica
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)
Niezbyt często Ostra białaczka szpikowa

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często	Niedokrwistość, leukopenia.
Często	Neutropenia, małopłytkowość, neutropenia z gorączką, granulocytopenia, aplazja szpiku kostnego z gorączką, zmniejszenie liczby białych krwinek
Niezbyt często	Zwiększenie liczby eozynofików, zwiększenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby płytek krwi, zwiększenie liczby białych krwinek, limfopenia, zmniejszenie liczby monocytów.

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość
----------	---------------------------------------

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często	Brak apetytu
--------	--------------

Zaburzenia układu nerwowego

Często	Parestezje, zawroty głowy, ból głowy, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	Omdlenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często	Zawroty głowy, zakażenie ucha
----------------	-------------------------------

Zaburzenia serca

Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, tachykardia
--------	----------------------------------------------

Zaburzenia naczyń

Często	Zapalenie żył
Niezbyt często	Zakrzepica żył, obrzęk limfatyczny
Nieznana	Zator

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często	Duszności, kaszel, zapalenie gardła, zakażenia układu oddechowego
Nieznana	Zatorowość płucna

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często	Nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej
Często	Biegunka, zaparcie, ból brzucha, niestrawność
Niezbyt często	Zapalenie dziąseł, kandydoza jamy ustnej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
--------	----------------------------------------

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często	Wypadanie włosów
Często	Zaburzenia paznokci, rumień
Niezbyt często	Zapalenie tkanki łącznej

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często	Oslabienie
Często	Zapalenie błony śluzowej, gorączka, uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, uczucie pieczenia, zaczerwienienie, świąd, zakrzepica), obrzęk
Niezbyt często	Pragnienie

Dane pochodzące z badań klinicznych

W powyższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, mające uzasadnione prawdopodobieństwo związku przyczynowo-skutkowego z produktem leczniczym Cardioxane. Dane te pochodzą z badań klinicznych u pacjentów z nowotworami złośliwymi, w których produkt leczniczy Cardioxane stosowano w skojarzeniu z chemioterapią opartą o antracykliny, a w niektórych przypadkach badania te posiadały grupę kontrolną stosującą chemioterapię jako samodzielne leczenie.

Pacjenci otrzymujący chemioterapię w skojarzeniu z produktem Cardioxane (n=375):

- 76% pacjentów z tej grupy leczono z powodu raka piersi, a 24% z powodu innych zaawansowanych nowotworów.
- Leczenie produktem Cardioxane: średnia dawka 1010 mg/m² pc. (mediana: 1000 mg/m² pc.) w skojarzeniu z doksorubicyną, oraz średnia dawka 941 mg/m² pc. (mediana: 997 mg/m² pc.) w skojarzeniu z epirubicyną.

- Chemioterapia u pacjentów z rakiem piersi: 45% pacjentów otrzymało dokсорubicynę w dawce 50 mg/m² pc. w skojarzeniu z innym cytostatykiem (głównie z 5-fluorouracylem i cyklofosfamidem); u 17% stosowano epirubicynę w monoterapii; u 14% stosowano leczenie epirubicyną w dawce 60 lub 90 mg/m² pc. w leczeniu skojarzonym (głównie z 5-fluorouracylem i cyklofosfamidem).

Pacjenci otrzymujący chemioterapię bez produktu Cardioxane (n=157)

- Wszyscy pacjenci z tej grupy byli leczeni z powodu raka piersi
- Chemioterapia: 43% pacjentów otrzymało epirubicynę w monoterapii w dawce 120 mg/m² pc.; 33% leczenie dokсорubicyną w dawce 50 mg/m² pc. w skojarzeniu z innym cytostatykiem (głównie z 5-fluorouracylem i cyklofosfamidem); 24% - epirubicynę w dawce 60 lub 90 mg/m² pc. w leczeniu skojarzonym (głównie z 5-fluorouracylem i cyklofosfamidem).

Opis wybranych działań niepożądanych leków

Wtórne nowotwory

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano niezbyt często występowanie AML u dorosłych pacjentów z rakiem piersi.

Profil bezpieczeństwa po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki

Nie przeprowadzono specyficznych badań nad ustaleniem maksymalnej tolerowanej dawki (MTD) deksrazoksanu podawanego w monoterapii w krótkiej infuzji co trzy tygodnie w celu uzyskania działania kardioprotekcyjnego. W badaniach z deksrazoksanem jako środkiem cytotoksycznym wykazano, że jego MTD zależy od dawki oraz schematu dawkowania i waha się od 3750 mg/m² pc. w przypadku krótkotrwałych infuzji dawek podzielonych w ciągu 3 dni do 7420 mg/m² pc. w przypadku cotygodniowego podawania przez 4 tygodnie. Zdarzeniami ograniczającymi dawkę była mielosupresja i nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby. MTD była mniejsza u pacjentów otrzymujących wcześniej intensywną chemioterapię oraz u pacjentów z istniejącą wcześniej immunosupresją (np. AIDS).

Po podaniu produktu leczniczego Cardioxane w dawkach zbliżonych do MTD obserwowano następujące działania niepożądane: neutropenię, małopłytkowość, nudności, wymioty i zwiększenie wartości parametrów czynnościowych wątroby. Innymi działaniami toksycznymi było złe samopoczucie, niewielka gorączka, zwiększony klirens wydzielania żelaza i cynku z moczem, niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, przemijające zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy i zwiększenie aktywności amylazy w surowicy oraz przemijające zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci opiera się głównie na zgłoszeniach literaturowych z badań klinicznych nad ostrą białaczką limfoblastyczną, chłoniakiem niezziarniczym, ziarnicą złośliwą i kostniakomięsakiem oraz na danych ze stosowania produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu.

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży obserwowano występowanie drugich pierwotnych nowotworów, w tym ostrej białaczki szpikowej (OBS) i zespołu mielodysplastycznego (MDS) zarówno w grupach przyjmujących deksrazoksan, jak i w grupach kontrolnych. Mimo że liczba drugich pierwotnych nowotworów była wyższa w grupach deksrazoksanu, między grupami nie wystąpiła różnica statystyczna. Ponadto długotrwałe skutki działania deksrazoksanu na drugie pierwotne nowotwory nie są znane (nie mogą być oszacowane z dostępnych danych) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedmiotowymi i podmiotowymi objawami przedawkowania mogą być leukopenia, małopłytkowość, nudności, wymioty, biegunka, reakcje skórne i łysienie. Brak specyficznego antidotum, a leczenie powinno być objawowe.

Postępowanie obejmuje zapobieganie i leczenie zakażeń, regulację nawodnienia oraz utrzymanie właściwej podaży substancji odżywczych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki osłaniające stosowane w chemioterapii przeciwnowotworowej, kod ATC: V03AF02.

Mechanizm działania

Dokładny mechanizm kardioprotekcyjnego działania deksrazoksanu nie został w pełni poznany, jednak na podstawie dostępnych danych sugerowano występowanie następującego mechanizmu. Zależna od dawki kardiotoksyczność obserwowana podczas leczenia antracyklinami jest wynikiem stresu oksydacyjnego zależnych od żelaza wolnych rodników, powstających w wyniku działania antracyklin, na nieosłonięty mięsień sercowy. Deksrazoksan, analog EDTA (kwasu etylenodiaminotetraoctowego), jest hydrolizowany w komórkach serca do związku ICRF-198 z otwartym pierścieniem. Zarówno deksrazoksan (ICRF-187), jak i ICRF-198 mogą tworzyć kompleksy chelatowe z jonami metali. Powszechnie uważa się, że mogą one działać ochronnie na serce poprzez usuwanie jonów metali, zapobiegając w ten sposób cyklowi utleniania i redukcji kompleksów Fe³⁺-antracykliny oraz powstawaniu reaktywnych rodników.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Z danych z badań klinicznych przeprowadzonych do tej pory wynika, że kardioprotekcyjne działanie deksrazoksanu wzrasta w miarę wzrostu kumulacyjnej dawki antracyklin.

Deksrazoksan nie chroni przed innymi niż kardiotoksyczne działaniami niepożądanymi antracyklin.

Większość kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzono z udziałem pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i zastosowano stosunek dawki deksrazoksanu do doksorubicyny wynoszący 20:1 lub 10:1. W dwóch badaniach klinicznych, w których zastosowano wyższy stosunek dawki (jeden u pacjentów z rakiem piersi, a drugi u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca) obserwowano wyższy wskaźnik umieralności dla grup leczonych deksrazoksanem i przyjmujących chemioterapię, w porównaniu z grupami przyjmującymi tylko chemioterapię lub placebo. Stosunek dawek został następnie zmniejszony do 10:1 w obu badaniach i nie zgłaszano istotnych różnic w czasie przeżycia u pacjentów leczonych niższym stosunkiem dawek. Jednak w wielu badaniach, w których zastosowano wyższy stosunek dawek, nie obserwowano różnic w czasie przeżycia.

Dzieci i młodzież:

Dane na temat skuteczności u dzieci są ograniczone. Pochodzą one głównie z badań grupy COG (*Children's Oncology Group*) opublikowanych w artykule BL Asselin *i in.*: J. Clin. Oncol. 2016 oraz w artykule CL Schwartz *i in.* Pediatr. Blood Cancer 2016.

Badanie P9404 (BL Asselin *i in.*: J. Clin. Oncol. 2016) oceniało skuteczność kardioprotekcyjną oraz bezpieczeństwo deksrazoksanu podawanego wraz z chemioterapią obejmującą skumulowaną dawkę dokсорubicyny 360 mg/m² w leczeniu dzieci i młodzieży krótko po zdiagnozowaniu ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej (T-ALL) lub limfoblastycznego chłoniaka nieziarniczego (L-NHL). W okresie od czerwca 1996 roku do września 2001 roku pacjentów przydzielano losowo do grup otrzymujących dokсорubicynę bez deksrazoksanu (n=273) lub z deksrazoksanem (n=264) (proporcja deksrazoksanu i dokсорubicyny 10:1). Dekсоразоксан był podawany w postaci szybkiego wlewu bezpośrednio przed podaniem każdej z dawek dokсорubicyny. Skutki działania na układ krążenia oceniano dokonując pomiarów echokardiograficznych czynności i struktury lewej komory.

W punkcie początkowy cechy charakteryzujące całą badaną populację były następujące: średnia wieku w momencie diagnozy 9,2 roku, płeć męska (75,8%), rasa biała (66%), z T-ALL (67%). Zastosowano leczenie na podstawie zmodyfikowanego protokołu badania DFCI ALL-87-01 z podaniem metotreksatu w wysokich dawkach lub bez metotreksatu. Wszystkich pacjentów poddano również napromienianiu czaszki.

Podczas badania oraz w okresie obserwacji badania nie zaobserwowano u pacjentów niewydolności serca. Spośród pięciu pacjentów, u których w trakcie podawania leczenia wystąpiły objawy toksyczności 3. lub 4. stopnia ze strony układu krążenia, u dwóch osób zaobserwowano arytmie (n=1 w grupie stosującej deksrazoksan), a u 3 zmniejszenie frakcji skracania lewej komory (wszystkie te osoby należały do grupy, której nie podawano deksrazoksanu). Wszystkim pięciu osobom podano wysokie dawki metotreksatu i u wszystkich objawom ze strony układu krążenia świadczącym o toksyczności towarzyszyły poważne infekcje. U wszystkich pacjentów dolegliwości ustąpiły i otrzymali oni wszystkie dawki chemioterapii, w tym dokсорubicynę. Dla 160 pacjentów odnotowano stężenia troponiny sercowej (cTnT) przed leczeniem i w jego trakcie. Prawdopodobieństwo wystąpienia podwyższonych stężeń cTnT było mniejsze w grupie deksrazoksanu (iloraz szans 0,23; 95% CI, 0,05 do 1,11; p=0,067).

W punkcie wyjściowym średnie wyniki z frakcji skracania lewej komory oraz stosunek grubości lewej komory do jej wymiarów były podobne we wszystkich grupach poddawanych leczeniu. Średnia wartość wyniku z dla grubości ściany lewej komory w punkcie wyjściowym w grupie leczonej deksrazoksanem była istotnie niższa niż w grupie nieleczonej deksrazoksanem. Grubość ściany lewej komory była gorsza po okresie leczenia w grupie nieleczonej deksrazoksanem niż w grupie nim leczonej. Po podaniu dokсорubicyny średnie wyniki z były niższe niż oczekiwane normy wiekowe u wszystkich dzieci, ale nie występowały istotne różnice pomiędzy grupami. Średni wynik był zawsze zbliżony do normalnego w grupie leczonej deksrazoksanem. Średnie wyniki z frakcji skracania lewej komory, grubości ściany lewej komory oraz stosunku grubości lewej komory do jej wymiarów u dzieci leczonych deksrazoksanem mierzone po trzech latach nie różniły się istotnie od wyników u dzieci zdrowych. Natomiast w grupie nieleczonej deksrazoksanem wyniki te utrzymywały się na poziomie niższym niż u dzieci zdrowych. Średnie wartości z frakcji skracania, grubości ściany oraz stosunku grubości do wymiarów lewej komory mierzone 3 lata po postawieniu diagnozy były gorsze w grupie leczonej tylko dokсорubicyną (n=55 na grupę, P≤0,01 dla wszystkich porównań).

Nie występowały różnice w grupach w zakresie 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (z błędem standardowym): 76,7% (2,7%) w grupie leczonej deksrazoksanem w porównaniu do 76,0% (2,7%) w grupie leczonej tylko dokсорubicyną (p=0,9) (patrz także punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8). Częstotliwość występowania poważnej toksyczności hematologicznej 3. lub 4. stopnia, infekcji, zdarzeń z ośrodkowym układem nerwowym oraz śmierci spowodowanej toksycznością była podobna w obydwu grupach.

W badaniu nierandomizowanym (P9754, CL Schwartz *i in.*, Pediatric Blood Cancer 2016) z udziałem pacjentów z kostniakomięsakiem bez przerzutów (średnia wieku 13 lat, zakres 3–30 lat), w którym

wszyscy pacjenci otrzymujący dokсорubicynę (450–600 mg/m²) przyjmowali również deksrazoksan (proporcja deksrazoksanu i dokсорubicyny — 10:1) (242 pacjentów wystawionych na działanie dokсорubicyny w dawce co najmniej 450 mg/m² oraz 101 pacjentów — w dawce 600 mg/m²) u 5 pacjentów wystąpiły zaburzenia pracy lewej komory 1. lub 2. stopnia, przy czym u co najmniej 4 z tych osób były to zaburzenia przejściowe. U dwóch z tych pacjentów przerwano następnie podawanie dokсорubicyny. Nie zaobserwowano kardiomiopatii 3., 4. ani 5. stopnia (zaburzenia pracy komór). Ponadto u jednego pacjenta, u którego nie występowały udokumentowane zaburzenia pracy mięśnia sercowego, zaobserwowano podwyższenie poziomu cTnT w osoczu 3. stopnia zaawansowania przy dawce dokсорubicyny wynoszącej 600 mg/m². Wartości frakcji skracania lewej komory uzyskane od 104 pacjentów, których można było poddać ocenie, przekonwertowano do postaci wyników z (FSZ) w celu przeanalizowania zmiany w czynności serca od czasu zakwalifikowania do badania. Zaobserwowano, że wartość FSZ uległa zmniejszeniu w sposób istotny statystycznie wraz z upływem czasu, przy czym zmiana ta wynosiła $-0,017 \pm 0,009$ jednostki standaryzowanej (wynik z wynoszący 1) tygodniowo (szacowana roczna zmiana wynosząca 0,9 jednostki FSZ). Przepisanie do grupy leczenia standardowego (450 mg/m² dokсорubicyny) bądź intensywnego (600 mg/m² dokсорubicyny) nie miało wpływu na zmianę wartości FSZ. W odniesieniu do kardiotoksyczności, pomiarów biomarkerów i analizy wartości FSZ ryzyko wystąpienia ostrej kardiomiopatii było niskie, biorąc pod uwagę skumulowane dawki dokсорubicyny od 450 mg/m² do 600 mg/m² (patrz także punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po dożylnym podaniu produktu leczniczego pacjentom z chorobą nowotworową kinetyka deksrazoksanu w surowicy na ogół przebiega według otwartego modelu dwukompartamentowego z eliminacją pierwszego rzędu. Maksymalne stężenie w osoczu występujące po 12-15-minutowym wlewie dawki 1000 mg/m² pc. wynosi około 80 µg/ml, a pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) - 130 ± 27 mg.h/l. Następnie stężenia w osoczu zmniejszały się ze średnim okresem półtrwania wynoszącym $2,2 \pm 0,42$ godziny. Szacuje się, że całkowity klirens deksrazoksanu u pacjentów dorosłych wynosi $14,4 \pm 2,8$ l/h.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi $44,0 \pm 3,9$ l, co sugeruje, że deksrazoksan przenika głównie do płynów ustrojowych. Wiązanie deksrazoksanu z białkami osocza jest nieznaczne (2%), a produkt leczniczy nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego w klinicznie istotnych ilościach.

Biotransformacja i metabolizm

Produkt leczniczy Cardioxane i jego metabolity wykrywano w osoczu i moczu zwierząt i ludzi.

Eliminacja

Eliminacja z moczem odgrywa ważną rolę w eliminacji deksrazoksanu. Całkowita ilość deksrazoksanu wydalonego z moczem w postaci niezmięnionej to wielkość rzędu 40%.

Populacje specjalne

Dzieci i młodzież

Bardzo ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania u dzieci wskazują, że mimo wyższych bezwzględnych wartości klirensu, wartości normalizowane względem powierzchni ciała nie różnią się istotnie od wartości u osób dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania deksrazoksanu u osób w podeszłym wieku. Klirens substancji czynnej może być zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z małym klirensiem kreatyniny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W porównaniu ze zdrowymi pacjentami (klirens kreatyniny (CLCR) > 80 ml/min), ekspozycja była dwa razy większa u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o przebiegu umiarkowanym (CLCR od 30 do 50 ml/min) do ciężkiego (CLCR <30 ml/min). Modelowanie sugerowało, że można uzyskać ekspozycję równoważną (AUC_{0-inf}) po redukcji dawki o 50% u pacjentów, których CLCR wynosił mniej niż 40 ml/min w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej (CLCR >80 ml/min).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po wielokrotnym podaniu dawek

Dane niekliniczne wskazują, że w przypadku wielokrotnego podawania deksrazoksanu głównymi narządami docelowymi są te organy, w których dochodzi do szybkich podziałów komórek, czyli szpik kostny, tkanka limfatyczna, jądra i śluzówka przewodu pokarmowego. Podawanie deksrazoksanu skojarzono z występowaniem atrofii jąder u szczurów, która występowała począwszy od dawek dożylnych na poziomie 25 mg/kg mc. oraz po dawce 20 mg/kg mc./tydzień u psów.

Stopień toksycznego działania na tkanki zależy głównie od schematu dawkowania produktu leczniczego Cardioxane. Pojedyncza duża dawka leku jest lepiej tolerowana niż taka sama dawka podawana kilka razy w ciągu doby.

Mutagenność

Wykazano, że deksrazoksan ma działanie mutagenne oraz genotoksyczne w badaniach w warunkach zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*.

Rakotwórczość

Nie badano rakotwórczego działania deksrazoksanu. Długotrwałe podawanie dużych dawek razoksanu, będącego mieszaniną racemiczną, w której deksrazoksan stanowi enancjomer S (+), było jednak związane z rozwojem nowotworów układu hematopoetycznego u samic myszy, nowotworów układu limfatycznego u samic myszy oraz gruczolakoraka macicy u samic szczurów.

Toksyczny wpływ na reprodukcję – teratogenność

Dostępne dane dotyczące płodności z badań na zwierzętach są ograniczone, jednak u szczurów oraz psów po podaniu kolejnych dawek zaobserwowano zmiany w jądrach.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję zwierząt wykazały, że razoksan ma działanie embriotoksyczne u myszy, szczurów i królików oraz działanie teratogenne u szczurów i myszy (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie występują.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Okres ważności przed otwarciem fiolki:

3 lata.

Okres ważności po rekonstytucji i rozcieńczeniu:

4 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Badania stabilności wykazały, że produkt leczniczy Cardioxane po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań oraz rozcieńczeniu zachowuje trwałość przez 4 godziny w temperaturze poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy Cardioxane po rekonstytucji i rozcieńczeniu powinien być zużyty natychmiast.

Jeżeli produkt leczniczy Cardioxane nie zostanie natychmiast zużyty, może być przechowywany, bez dostępu światła w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce), jednak nie dłużej niż 4 godziny – za co ponosi odpowiedzialność osoba podająca produkt leczniczy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed otwarciem: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z brązowego szkła typu I, zawierająca 500 mg proszku, zamknięta korkiem z gumy chlorobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem i polipropylenową nakładką (zamknięcie typu flip-off), w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania

Produkt leczniczy powinien być rekonstruowany wyłącznie przez przeszkolony personel w specjalnie do tego celu przeznaczonym miejscu. Procedury tej nie powinny wykonywać kobiety w ciąży. Zaleca się użycie rękawic i innej odzieży ochronnej w celu ochrony skóry. Opisywano reakcje skórne w następstwie kontaktu z produktem leczniczym Cardioxane. Jeżeli dojdzie do kontaktu produktu leczniczego Cardioxane w postaci proszku lub roztworu ze skórą lub błonami śluzowymi, należy natychmiast dokładnie spłukać je wodą.

Przygotowanie roztworu do infuzji dożyłnej

Rekonstytucja produktu leczniczego Cardioxane

W celu rekonstytucji zawartość fiołki należy rozpuścić w 25 ml wody do wstrzykiwań. Zawartość fiołki ulega rozpuszczeniu w ciągu kilku minut przy delikatnym wstrząsaniu. Otrzymany roztwór ma pH około 1,6. Należy go rozcieńczyć przed podaniem pacjentowi.

Rozcieńczanie produktu leczniczego Cardioxane

W celu uniknięcia ryzyka zakrzepowego zapalenia żył w miejscu wstrzyknięcia, roztwór powinien być rozcieńczony przed infuzją jednym z podanych poniżej płynów. Zaleca się użycie roztworów o wyższym pH. Końcowa objętość płynu jest proporcjonalna do liczby fiołek produktu leczniczego Cardioxane i objętości płynu użytego do rozcieńczenia; wynosi ona od 25 ml do 100 ml na fiolkę. W tabeli zestawiono końcową objętość i przybliżone pH zrekonstruowanego i rozcieńczonego produktu leczniczego Cardioxane w zależności od użycia 1 lub 4 fiołek. Zaleca się stosowanie następujących płynów:

Płyn	Objętość płynu użytego do rozcieńczenia 1 fiolki ze zrekonstruowanym produktem leczniczym Cardioxane	Końcowa objętość płynu z 1 fiolki produktu leczniczego Cardioxane	Końcowa objętość płynu uzyskana z 4 fiolek Cardioxane	Przybliżone pH
Płyn Ringera z mleczanami	25 ml 100 ml	50 ml 125 ml	200 ml 500 ml	2,2 3,3
0,16 M roztwór mleczanu sodu*	25 ml 100 ml	50 ml 125 ml	200 ml 500 ml	2,9 4,2

* 11,2% roztwór mleczanu sodu należy rozcieńczyć sześciokrotnie do uzyskania stężenia 0,16 M.

W celu podwyższenia pH produktu leczniczego Cardioxane zaleca się użycie większej objętości płynu (maksymalnie 100 ml płynu na 25 ml produktu leczniczego Cardioxane po rekonstrukcji). Jeśli zachodzi taka potrzeba i wymaga tego stan hemodynamiczny pacjenta, można stosować mniejsze objętości płynu (co najmniej 25 ml płynu na 25 ml produktu leczniczego Cardioxane po rekonstrukcji).

Produkt leczniczy Cardioxane jest przeznaczony do jednorazowego użycia. Po rekonstrukcji i rozcieńczeniu produkt leczniczy Cardioxane należy użyć natychmiast lub w ciągu 4 godzin, jeśli jest przechowywany w temp. od 2° do 8°C.

Produkty lecznicze przeznaczone do podania pozajelitowego powinny być przed podaniem oceniane wzrokowo pod kątem obecności ciał obcych i zmiany zabarwienia. Tuż po rekonstrukcji roztwór produktu leczniczego Cardioxane powinien mieć kolor od bezbarwnego do żółtego, jednak wraz z upływem czasu może się on zmieniać, co nie musi oznaczać utraty jego aktywności, jeśli był prawidłowo przechowywany. Niemniej jednak w przypadku, gdy po rozpuszczeniu roztwór produktu leczniczego ma inny kolor niż opisany powyżej, zaleca się go wyrzucić.

Usuwanie pozostałości produktu leczniczego

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Należy zachować szczególną uwagę i stosować odpowiednie środki ostrożności podczas usuwania przedmiotów użytych do rekonstrukcji i rozcieńczenia produktu leczniczego Cardioxane.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1699

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.09.1992 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.10.2015 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

02.11.2018 r.