

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Cardioxane КАРДИОКСАН

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
УСЛОВИЕ ЗА ОЗНАЧЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА № 11-7453/14.02.07	
641/27.06.03	менф.

1. Име на лекарствения продукт

Cardioxane ®

2. Количествен и качествен състав

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

3. Лекарствена форма

Стерилен бял до белезникав на цвят лиофилизиран прах за инфузионен разтвор

4. Клинични данни

4.1 Показания

Профилактика на хроничната кумулативна кардиотоксичност, предизвикана от провеждане на цитотоксична терапия (с Доксорубицин или Епирубицин) по химиотерапевтични протоколи, включващи антрациклини.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Кардиоксан 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 Кардиоксан да се прилага в доза 1000 mg/m², когато се използва обичайната схема на дозировка на доксорубицин от 50 mg/m² или на епирубицин от 100 mg/m² на всеки 21 дни. Лечението с Кардиоксан трябва да започне едновременно с първата доза доксорубицин /или еквивалентен препарат/ и да се повтаря всеки път, когато се прилага антрациклин.

Няма специални препоръки за дозиране при пациенти в напреднала възраст или деца.

Безопасността и ефективността на dexrazoxane при деца не е установена.

4.3 Противопоказания

Данни за свръхчувствителност към "лекарственото вещество".

Бременност и кърмене.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Кардиоксан трябва да се прилага при пациенти, които провеждат едновременно лечение по цитотоксична терапевтична схема, съдържаща доксорубицин /или еквивалентен препарат/.

За да се прояви пълният кардиотерапевтичен ефект на Кардиоксан е важно приложението да започне още с първата доза доксорубицин.

Редовно трябва да се проследяват кръвните показатели, особено по време на първите два цикъла на лечение. Левкопенията и тромбоцитопенията често отзвучават след спиране на лечението.

Установено е, че в резултат от приложението на декстразоксан в дози 4-5 пъти



по-високи от препоръчаната дозировка, осигуряваща кардиопротекция, натъпват нарушения на чернодробните функции, поради което трябва да се провеждат рутинни чернодробни функционални проби при пациенти с данни за такива смущения в анамнезата. Симптоми на хематологична токсичност трябва да се подозират при пациенти с начална степен на бъбречна недостатъчност, при които функционалните бъбречни нарушения може да доведат до понижаване скоростта на елиминиране на дексразоксан.

Доказано е, че препаратът притежава мутагенно действие. Няма данни относно канцерогенния потенциал на дексразоксан. Не са наблюдавани вторично настъпили злокачествени заболявания, вследствие на лечение с дексразоксан. Независимо от това има научни публикации, че разоксан, рацемична смес от дексразоксан се свързва с развитие на вторични злокачествени заболявания след продължително приложение.

При контакт с Кардиоксан са наблюдавани кожни реакции. При работа с праха и разтвора трябва да се внимава и да се използват ръкавици. Ако прах или разтвор на Кардиоксан попадне върху кожата или лигавиците, засегнатия участък незабавно трябва да се изплакне добре с вода.

За да се избегне рискът от тромбоза на мястото на инжектиране, Кардиоксан трябва да се разрежда непосредствено преди инфузията.

Няма данни относно това как приложението на dexrazoxan за профилактика на кардиотоксичността се отразява на ефективността на doxorubicin, комбиниран с някои от новите противотуморни лекарствени продукти.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Кардиоксан 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.

По време на инфузията препаратът не трябва да се смесва с други лекарствени средства.

4.6 Бременност и кърмене

Не са точно установени нежелани лекарствени реакции в резултат от употребата на препарата по отношение на човешкия фертилитет, както и по отношение на тератогенността. Експерименталните данни обаче, сочат, че Кардиоксан може да доведе до увреждане на плода, в резултат на което не трябва да се прилага при бременни жени или кърмачки.

Кардиоксан не бива да се прилага при жени в детеродна възраст, които не използват ефективни контрацептивни мерки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, сочещи отрицателен ефект на Кардиоксан върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като той не влияе върху ЦНС.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Прилаган в дозировки, препоръчвани за постигане на кардиопротективен ефект, препаратът не води до увеличаване честотата или тежестта на симптомите на токсичност при стандартна химиотерапевтична схема, състояща се от флуороурацил, доксорубицин и циклофосфамид, с изключение на слабост.



сигурно повишаване на левкопенията и тромбоцитопенията. Отчетени са и болка и локално дразнене на мястото на инжектиране.

При много по-високи дози (4500 mg/m², максимална допустима доза) се наблюдава преходна лека до умереностепенна левкопения, преходна умерена тромбоцитопения, гадене, повръщане, алоpecia и преходно повишаване стойностите на функционалните чернодробни показатели. Други наблюдавани нежелани реакции при приложение на тези максимални дози са обща слабост, леко повишение на температурата, повишен клирънс на желязо и цинк в урината, анемия, нарушения на кръвосъсирването, преходно повишение на серумните триглицериди и амилазата и преходно понижение на серумната концентрация на 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.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Публикувани са данни, доказващи, че дозозависимата кардиотоксичност, която се проявява по време на прилагане на доксорубицин, може да се дължи на предизвикания от доксорубицин желязо-зависим окислителен 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 доксорубицин токсичност. Това се извършва посредством изтегляне на метални йони от техните потенциално увреждащи комплекси с доксорубицин, както и чрез предотвратяване на редокс-циклизацията на комплекса Fe ³⁺ - доксорубицин и образуването на ре-активни радикали.

Тъй като цитотоксичността и антитуморната активност на доксорубицин са медирирани чрез различни механизми, дексразоксан не оказва влияние по отношение на противотуморната активност на доксорубицин, както и не предпазва от другите му токсични (неангажиращи миокарда) ефекти.

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение серумната кинетика на дексразоксан протича по отворен, двуфазов модел. Средните t_{1/2} α стойности са около 15 минути, средните t_{1/2} β стойности са около 140 минути. Привидният обем на разпределение е 1,1 l/kg. Разпределението в тъканите се извършва бързо, като най-високи са концентрациите на непроменената активна субстанция и хидролизираната субстанция в черния дроб и бъбреците. Дексразоксан не прониква в цереброспиналната течност в клинически значимо количество. Общият живот на полуелиминирание на непроменения дексразоксан е около 40%. Клирънсът на продукта може да бъде намален при пациенти с висък креатининов клирънс. Не се наблюдава значително свързване със серумните



протеини - по-малко от 2% дексразоксан е свързан с протеините.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Единична i.v. доза от 600 mg/kg, приложена при плъхове и мишки, не води до смърт или развитие на силна токсичност.

При многократно приложение първичните прицелни органи на дексразоксан, са тези с бързо деление на клетките: костен мозък, лимфа, тестиси и чревен тракт. Схемата на дозиране е основен фактор за степента на промяна на тъканите. Единична висока доза се понася по-добре, отколкото същата доза, разделена и приложена няколко пъти дневно. При проведено микронуклеусно изследване по отношение на мишки "in vivo" е бил установен мутагенен ефект на препаратата. Не може да бъдат отредени евентуални канцерогенни свойства.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Кардиоксан не съдържа консерванти и помощни вещества

6.2 Физико-химични несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Срок на годност - 3 години

Кардиоксан не трябва да се съхранява след изтичане на срока, означен върху опаковката или флакона.

Препаратът трябва да се използва не по-късно от 6 часа след разтварянето на флакона.

6.4 Специални условия за съхранение

Лиофилизираният продукт се съхранява при температура под 25 °C, на защитено от светлина и влага място. Разределеният продукт може да се съхранява при стайна температура и нормална изкуствена светлина. Въпреки това се препоръчва съхранението да става при температура 2-8°C, на защитено от светлина място. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърля.

6.5 Данни за опаковката

Кардиоксан е поставен във флакони за еднократна употреба от кафяво, светлоустойчиво стъкло тип I, с хлоробутилкаучукова запушалка и алуминиева предпазна капачка. 1 флакон съдържа 500 mg активна съставка под форма на хидрохлорид. Флаконите са затворени в азотна атмосфера.

6.6 Указания за употреба

При контакт с Кардиоксан са наблюдавани кожни реакции. Работата с препарат и приготвянето на разтвора трябва да се извършват с ръкавици. При попадане на Кардиоксан върху кожата или лигавиците, засегнатата зона трябва веднага да се измие внимателно с вода.

Съдържанието на 1 флакон се разтваря в 25 ml стерилна вода за инжекции.



помощта на леко разклащане в продължение на няколко минути. Полученият разтвор е с рН около 1.6.

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

За да се избегне рискът от тромбофлебит на мястото на инжектиране Кардиоксан трябва да се разрежи допълнително непосредствено преди инфузията. За тази цел съдържанието на определения брой флакони, трябва да се смеси асептично и да се разрежи до обем 200-500 ml с разтвор на Рингер-лактат, 0.16 M разтвор на натриев лактат USP или 40 ml фосфатен буфер с рН 9.1 с добавка на 60 ml вода за инжекция. Когато се използва обичайната доза 1000 mg/m² при възрастни, крайният обем на инфузионния разтвор трябва да бъде 200-500 ml и да бъде пропорционален, доколкото е възможно на дозата, която се прилага в момента.

Забележка:* Преди да се прилагат парентералните лекарствени продукти трябва да се изследват визуално за видими частички и промяна на цвета, когато това е възможно.

7. Притежател на разрешението за употреба

Производител

Chiron B.V. Paasheuvelweg 30, 1105 BJ Amsterdam

The Netherlands

Притежател на разрешението за употреба

ЦСЦ Фармасютикъл ЛТД.България ЕООД

ул."Л.Каравелов" 10, N София 1000

8. Регистрационен № в регистъра

9. Дата на подновяване на разрешението за употреба

10. Дата на частична актуализация на текста

Юли 1999 г.

