

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cyrdanax, 20 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml sporządzonego roztworu do infuzji zawiera 20 mg deksrazoksanu (*Dexrazoxanum*) w postaci chlorowodoru.

Fiolka 250 mg zawiera 250 mg deksrazoksanu (w postaci chlorowodoru) do sporządzenia roztworu w 12,5 ml wody do wstrzykiwań.

Fiolka 500 mg zawiera 500 mg deksrazoksanu (w postaci chlorowodoru) do sporządzenia roztworu w 25 ml wody do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub białawy liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie przewlekłym powikłaniom kardi toksycznym spowodowanym przez doksorubicynę lub epirubicynę stosowaną u 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 Cyrdanax jest podawany w krótkotrwałym wlewie dożylnym (15-minutowym), na około 30 minut przed podaniem antracyklin, w dawce odpowiadającej 10-krotności dawki doksorubicyny lub 10-krotności dawki epirubicyny.

Zalecane jest podawanie produktu leczniczego Cyrdanax w dawce 500 mg/m²pc. podczas, gdy zwykle stosowany schemat dawkowania doksorubicyny wynosi 50 mg/m²pc. lub 600 mg/m²pc. w powszechnie stosowanym schemacie dawkowania epirubicyny, wynoszącym 60 mg/m²pc.

Dzieci i młodzież

Cyrdanax jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 40 ml/min) dawka deksrazoksanu powinna być zmniejszona o 50%.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy utrzymać proporcje dawek, np. jeśli dawka antracykliny jest zmniejszona, należy odpowiednio zmniejszyć dawkę deksrazoksanu.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Dzieci i młodzież poniżej 18 lat (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Pacjenci z nadwrażliwością 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

Istnieją doniesienia o mielosupresyjnym działaniu produktu leczniczego Cyrdanax, które może nasilać podobne działanie wywołane przez chemioterapię (patrz punkt 4.8). Wartość nadiru liczby komórek krwi może być mniejsza u pacjentów leczonych deksrazoksanem. W związku z tym konieczne jest monitorowanie parametrów hematologicznych. Leukopenia i trombocytopenia na ogół przemijają szybko po zakończeniu leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Cyrdanax.

W przypadku wysokich dawek chemioterapii, kiedy dawka produktu leczniczego Cyrdanax przekracza 1000 mg/m² pc., działanie hamujące czynność szpiku może się znacząco nasilić.

Zaburzenie czynności wątroby

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

Należy kontynuować standardowe monitorowanie czynności serca, w związku z leczeniem doksorubicyną lub epirubicyną.

Deksrazoksan w skojarzeniu z chemioterapią

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

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, doksorubicyna, cyklofosfamid) (patrz punkt 4.8).

Występowanie AML zgłaszano niezbyt często u dorosłych pacjentów z rakiem piersi w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz punkt 4.8).

W niektórych badaniach zaobserwowano wyższy współczynnik śmiertelności w grupach terapii skojarzonej deksrazoksanu z chemioterapią, w porównaniu do grup leczonych samą chemioterapią.

Nie można wykluczyć możliwości wpływu deksrazoksanu na zaobserwowane różnice (patrz punkt 5.1).

Zaobserwowano znaczne zmniejszenie wskaźnika odpowiedzi guza na leczenie w jednym badaniu z udziałem pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, którym podawano doksorubicynę i deksrazoksan, w porównaniu do pacjentów, którym podawano doksorubicynę i placebo. W związku z tym, że deksrazoksan i doksorubicyna są inhibitorami topoizomerazy, istnieje prawdopodobieństwo, że deksrazoksan może zaburzać skuteczność leczenia przeciwnowotworowego doksorubicyny. Dlatego nie zaleca się stosowania deksrazoksanu w skojarzeniu z terapią adjuwantową raka piersi lub chemioterapią podawaną z zamiarem wyleczenia.

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

Zaburzenia czynności nerek

Klirens deksrazoksanu i jego aktywnych metabolitów może być zmniejszony u pacjentów ze zmniejszonym klirensiem kreatyniny.

Pacjenci z zawałem serca

Nie ma danych pozwalających na stosowanie deksrazoksanu u pacjentów z przebyłym zawałem serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy, z istniejącą wcześniej niewydolnością serca (w tym kliniczną niewydolnością serca wtórną do, lub w następstwie, leczenia antracyklinami), niestabilizowaną dusznicą bolesną lub z objawową zastawkową wadą serca.

Mężczyźni aktywni seksualnie

Ponieważ deksrazoksan jest lekiem cytotoksycznym, mężczyźni aktywni seksualnie powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia deksrazoksanem (patrz punkt 4.6).

Pacjenci z alergią na deksrazoksan lub razoksan w wywiadzie

U pacjentów leczonych deksrazoksanem 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 lub razoksan.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie:

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

Nie zalecane jednoczesne stosowanie:

Inne szczepionki zawierające żywe, atenuowane drobnoustroje: istnieje ryzyko uogólnionej choroby zagrażającej zgonem. Ryzyko jest zwiększone u osób z upośledzoną odpornością na skutek chorób zasadniczych. Jeżeli to możliwe, należy stosować inaktywowane szczepionki (*poliomyelitis*) (patrz punkt 4.4).

Fenytoina: produkty lecznicze o działaniu cytotoksycznym mogą zmniejszyć wchłanianie fenytoiny i prowadzić do zaostrzenia przebiegu drgawek. Deksrazoksan nie jest zalecany w połączeniu z fenytoiną.

Należy starannie rozważyć jednoczesne stosowanie:

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

Cyrdanax może spowodować zwiększenie toksyczności hematologicznej wywołanej przez chemioterapię lub radioterapię i dlatego konieczne jest dokładne monitorowanie parametrów hematologicznych podczas dwóch pierwszych cykli leczenia (patrz punkt 4.4).

Badania interakcji z udziałem deksrazoksanu są ograniczone. Działanie na enzymy CYP450 nie zostało zbadane.

Nie należy mieszać produktu Cyrdanax w jednej infuzji z innymi produktami leczniczymi.

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 powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas leczenia. W przypadku mężczyzn antykoncepcję należy kontynuować jeszcze przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Cyrdanax (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych o stosowaniu deksrazoksanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Nie należy stosować produktu leczniczego Cyrdanax w okresie ciąży, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma badań na zwierzętach odnośnie przenikania substancji czynnej i (lub) jej metabolitów do mleka matki. 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 Cyrdanax, podczas leczenia tym lekiem należy zaprzestać karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Wpływ produktu leczniczego Cyrdanax na płodność ludzi i zwierząt nie był badany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci, u których w trakcie stosowania produktu leczniczego Cyrdanax wystąpi zmęczenie powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Produkt leczniczy Cyrdanax jest stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą o antracykliny, dlatego względny udział antracyklin i produktu Cyrdanax 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 Cyrdanax może występować dodatkowo z działaniami wywołanymi przez chemioterapię (patrz punkt 4.4). Odnotowano również występowanie zwiększonego ryzyka rozwoju wtórnych nowotworów, a w szczególności AML.

Działania niepożądane

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.
Niezbyt często	Aplazja szpiku kostnego z gorączką, zwiększenie liczby eozynofiliów, 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 oka	
Często	Zapalenie spojówek.
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy, zakażenie ucha.
Zaburzenia serca	
Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, tachykardia.
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Zapalenie żył.
Niezbyt często	Zakrzepica żył, obrzęk limfatyczny.
Nieznana	Zator.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Duszności, kaszel, zapalenie gardła.
Niezbyt często	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.
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).
Niezbyt często	Obrzęk, pragnienie.

Dane pochodzące z badań klinicznych

W powyższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, mające uzasadnione prawdopodobieństwo związku przyczynowo-skutkowego z deksrazoksanem. Dane te pochodzą z badań klinicznych u pacjentów z nowotworami złośliwymi, w których produkt leczniczy Cyrdanax 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 deksrazoksanem (n = 375):

- Z tej grupy 76% to pacjenci poddawani leczeniu raka piersi, a 24% z powodu innych zaawansowanych nowotworów.
- Leczenie produktem Cyrdanax: średnia dawka 1010 mg/m² pc. (mediana: 1000 mg/m² pc.) w skojarzeniu z dokсорubicyną oraz średnia dawka 941 mg/m² pc. (mediana: 997 mg/m² pc.) w skojarzeniu z epirubicyną.
- Leczenie z zastosowaniem chemioterapii u pacjentów z rakiem piersi: 45% pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone z dokсорubicyną 50 mg/m² pc. (głównie z 5-fluorouracyem i cyklofosfamidem); 17% wyłącznie z epirubicyną; 14% leczenie skojarzone z epirubicyną 60 mg/m² pc. lub 90 mg/m² pc. (głównie z 5-fluorouracyem i cyklofosfamidem).

Pacjenci otrzymujący wyłącznie chemioterapię (n = 157)

- Wszystkich leczono na raka piersi.
- Zastosowana chemioterapia: 43% pacjentów otrzymywało jedynie epirubicynę 120 mg/m² pc.; 33% otrzymywało 50 mg/m² pc. dokсорubicyny w skojarzeniu głównie z 5-fluorouracyem i cyklofosfamidem; 24% otrzymywało 60 mg/m² pc. lub 90 mg/m² pc. epirubicyny w skojarzeniu głównie z 5-fluorouracyem i cyklofosfamidem.

Wtórne nowotwory

U dzieci i młodzieży z chłoniakiem Hodgkina (chłoniakiem złośliwym) lub ostrą białaczką limfoblastyczną otrzymujących deksrazoksan w skojarzeniu z chemioterapią, obserwowano przypadki wtórnej ostrej białaczki szpikowej (ang. *Acute myeloid leukaemia* - AML) i (lub) zespołu mielodysplastycznego (ang. *Myelodysplastic syndrome* - MDS) (patrz punkt 4.4). 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 badano maksymalnej tolerowanej dawki deksrazoksanu (MTD) podawanej w monoterapii w krótkiej infuzji co trzy tygodnie w celu kardioprotekcji. W badaniach cytotoxyczności deksrazoksanu wartość MTD wykazywała zależność od dawki i schematu dawkowania i zmieniała się od 3750 mg/m² pc. podczas krótkich infuzji podawanych w podzielonych dawkach w ciągu 3 dni do 7420 mg/m² pc. podawanych raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Zahamowanie czynności szpiku i nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby stanowiły o ograniczeniu dawki. Wartość MTD jest mniejsza u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej intensywną chemioterapię oraz u pacjentów z istniejącą wcześniej obniżoną odpornością (np. pacjenci z AIDS).

Działania niepożądane, które występowały po podaniu deksrazoksanu w dawce zbliżonej do MTD: neutropenia, trombocytopenia, nudności, wymioty, zwiększenie wartości parametrów czynnościowych wątroby. Inne objawy toksyczności to złe samopoczucie, niewielka gorączka, zwiększone wydalanie żelaza i cynku z moczem, anemia, zaburzenia krzepnięcia krwi, przemijające zwiększenie stężenia trójglicerydów i amylazy w surowicy, przemijające zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

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
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania to leukopenia, trombocytopenia, nudności, wymioty, biegunka, reakcje skórne i łysienie. Nie istnieje specyficzne antidotum i należy prowadzić leczenie objawowe.

Leczenie powinno obejmować profilaktykę i leczenie zakażeń, utrzymywanie stężenia płynów i podtrzymywanie odżywiania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki osłaniające stosowane w chemioterapii przeciwnowotworowej
Kod ATC: V03A F02

Dokładny mechanizm kardioprotekcyjnego działania deksrazoksanu nie został całkowicie poznany, jednak na podstawie dostępnych danych zakłada się, że jest on taki jak opisano poniżej. Zależna od dawki kardiotoksyczność antracyklin obserwowana podczas ich podawania, 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 i powstawaniu reaktywnych rodników. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych sugerują, że kardioprotekcyjne działanie deksrazoksanu jest tym większe, im większa jest dawka kumulacyjna antracyklin.

Deksrazoksan nie chroni przed innymi niż kardiotoksyczne działaniami niepożądanymi antracyklin.

Większość kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzono u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. Przeprowadzono analizę danych pochodzących od dorosłych pacjentów leczonych w ramach 8 kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych, w których 780 pacjentów otrzymywało deksrazoksan w skojarzeniu z chemioterapią, a 789 pacjentów – jedynie chemioterapię. Współczynnik śmiertelności był wyższy w grupach otrzymujących deksrazoksan w skojarzeniu z chemioterapią (5%) w porównaniu do grup z samą chemioterapią (3,4%). Różnica nie jest znacząca statystycznie i nie istnieje jej logiczna przyczyna, jednak wpływ deksrazoksanu na tę różnicę nie może być wykluczony.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kinetyka deksrazoksanu w surowicy po podaniu dożylnym pacjentom z nowotworem przebiega według otwartego modelu dwukompartamentowego z eliminacją przebiegającą jako proces pierwszego rzędu. Maksymalne stężenie w osoczu po 12 – 15 minutowej infuzji 1000 mg/m²pc. wynosi około 80 µg/ml, a pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) - 130 ± 15 mg.h./l. Stężenie

w osoczu zmniejsza się następnie ze średnim okresem półtrwania wynoszącym $2,2 \pm 1,2$ godziny. Objętość dystrybucji wynosi $44,0 \pm 3,9$ l, co sugeruje, że dystrybucja deksrazoksanu następuje głównie do płynów ustrojowych. Całkowity klirens deksrazoksanu u dorosłych wynosi $14,4 \pm 1,6$ l/h. Deksrazoksan i jego metabolity wykrywano w osoczu i moczu zwierząt i człowieka. Większość podanej dawki wydalana jest głównie z moczem w postaci niezmienionej. Całkowite wydalanie z moczem niezmienionego deksrazoksanu jest rzędu 40%. Deksrazoksan wiąże się z białkami osocza w niewielkim stopniu (2%) i nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego w klinicznie istotnych ilościach. Klirens substancji czynnej może być zredukowany u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niskim klirensiem kreatyniny. Istnieją ograniczone dane dotyczące interakcji farmakokinetycznych deksrazoksanu z cytotatykami innymi niż doksorubicyna, epirubicyna, cyklofosfaamid, 5-fluorouracyl i paklitaksel. Nie przeprowadzono badań wśród pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przedkliniczne wskazują, że po wielokrotnym podaniu dawek deksrazoksanu docelowymi narządami są te, w których zachodzą szybkie podziały komórek: szpik kostny, tkanka limfatyczna, jądra i błona śluzowa przewodu pokarmowego. Stopień toksycznego działania na tkanki zależy głównie od schematu dawkowania produktu leczniczego Cyrdanax. Pojedyncza duża dawka jest lepiej tolerowana niż taka sama dawka podzielona na kilka infuzji w ciągu doby. Wykazano, że deksrazoksan ma działanie mutagenne. Rakotwórcze działanie deksrazoksanu nie było badane. Jednak długotrwałe podawanie dużych dawek razoksanu - mieszaniny racemicznej, w której deksrazoksan jest S-(+) enancjomerem - prowadziło do rozwoju wtórnych nowotworów złośliwych (głównie ostrej białaczki szpikowej). Badania nad wpływem na rozrodczość u zwierząt wykazują, że razoksan jest embriotoksyczny dla myszy, szczurów i królików oraz teratogeny u szczurów i myszy, chociaż u zwierząt stosowano inny schemat dawkowania niż u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy mieszać produktu leczniczego Cyrdanax w jednej infuzji z innymi produktami leczniczymi, niż wymienione w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem:

500 mg: 4 lata

250 mg: 2 lata

Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu:

Chemiczna i fizyczna stabilność zachowana jest w temperaturze 4°C przez 8 godzin.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być zużyty natychmiast.

Jeżeli nie jest zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowania ponosi odpowiedzialność użytkownik - nie przechowywać dłużej niż 4 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce) bez dostępu światła.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed otwarciem fiołki:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.

Przechowywanie produktu leczniczego po rozpuszczeniu/rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołki z brązowego szkła typu I, zawierające 500 mg lub 250 mg proszku, zamknięte korkiem z gumy bromobutylowej z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką (dysk) z PP (fiołki 500 mg: biały dysk; fiołki 250 mg: żółty dysk) [zamknięcie typu *flip-off*], umieszczone w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 1 lub 4 fiołki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Zalecenia dotyczące bezpiecznego przygotowania do stosowania i usuwania pozostałości produktu leczniczego.

W trakcie stosowania produktu leczniczego Cyrdanax, należy stosować się do narodowych lub uznanych wytycznych dotyczących przygotowywania i usuwania pozostałości leków cytotoksycznych.

Sporządzenie roztworu do infuzji (rozpuszczenie i rozcieńczenie) powinno być przeprowadzone przez przeszkolony personel w przeznaczonym do przygotowywania leków cytotoksycznych miejscu.

Przygotowywanie do stosowania i usuwania pozostałości produktu nie powinno być wykonywane przez kobiety w ciąży.

Zaleca się używanie rękawiczek i odzieży ochronnej w celu uniknięcia kontaktu ze skórą. Istnieją doniesienia o reakcjach skórnych po kontakcie produktu leczniczego Cyrdanax ze skórą. Jeśli dojdzie do kontaktu produktu leczniczego Cyrdanax w postaci proszku lub roztworu ze skórą lub błonami śluzowymi, należy je natychmiast, dokładnie spłukać wodą.

Przygotowanie roztworu do infuzji dożyłnej.

Rozpuszczenie produktu leczniczego Cyrdanax

Zawartość każdej fiołki należy rozpuścić w 25 ml (dla 500 mg) lub 12,5 ml (dla 250 mg) wody do wstrzykiwań. Zawartość fiołki ulega rozpuszczeniu w ciągu kilku minut po delikatnym potrząsaniu. Otrzymany roztwór ma pH około 1,8. Roztwór należy rozcieńczyć przed podaniem go pacjentowi.

Rozcieńczenie rozpuszczonego produktu leczniczego Cyrdanax

W celu uniknięcia ryzyka zakrzepowego zapalenia żył w miejscu podania, produkt leczniczy Cyrdanax należy rozcieńczyć przed infuzją jednym z płynów podanych w tabeli poniżej. Zaleca się użycie roztworów o wyższym pH. Końcowa objętość płynu jest proporcjonalna do liczby fiołek produktu leczniczego Cyrdanax i objętości płynu użytego do rozcieńczenia, która wynosi od 12,5 ml do 100 ml na fiołkę.

Poniższa tabela podsumowuje końcową objętość i przybliżone pH rozpuszczonego i rozcieńczonego produktu leczniczego Cyrdanax na jedną i cztery fiołki. Minimalna i maksymalna objętość płynów do infuzji na fiołkę pokazana jest poniżej.

Fiołki 250 mg: Cyrdanax 20 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Płyn do infuzji stosowany do rozcieńczenia	Objętość płynu użytego do rozcieńczenia 1 fiołki rozpuszczonego produktu leczniczego	Końcowa objętość 1 fiołki	Końcowa objętość 4 fiołek	pH (w przybliżeniu)

Płyn Ringera z mleczanami	12,5 ml	25 ml	100 ml	2,4
	50 ml	62,5 ml	250 ml	3,5
0,16 M mleczan sodu*	12,5 ml	25 ml	100 ml	3,9
	50 ml	62,5 ml	250 ml	4,6

* Mleczan sodu 11,2% należy rozcieńczyć czynnikiem 6 w celu uzyskania stężenia 0,16 M

W celu podwyższenia pH roztworu zwykle zaleca się użycie większej objętości płynu do rozcieńczania (maksymalnie 50 ml dodatkowego płynu do rozcieńczania na 12,5 ml rozpuszczonego produktu leczniczego Cyrdanax). Jeśli to konieczne i wymaga tego stan hemodynamiczny pacjenta, można stosować mniejsze objętości płynu do rozcieńczania (minimum 12,5 ml dodatkowego płynu do rozcieńczenia na 12,5 ml rozpuszczonego produktu leczniczego Cyrdanax).

Fiolki 500 mg: Cyrdanax 20 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Płyn do infuzji stosowany do rozcieńczenia	Objętość płynu użytego do rozcieńczenia 1 fiołki rozpuszczonego produktu leczniczego	Końcowa objętość 1 fiołki	Końcowa objętość 4 fiołek	pH (w przybliżeniu)
Płyn Ringera z mleczanami	25 ml	50 ml	200 ml	2,4
	100 ml	125 ml	500 ml	3,5
0,16M mleczan sodu*	25 ml	50 ml	200 ml	3,9
	100 ml	125 ml	500 ml	4,6

* Mleczan sodu 11,2% należy rozcieńczyć czynnikiem 6 w celu uzyskania stężenia 0,16M

W celu podwyższenia pH roztworu zwykle zaleca się użycie większej objętości płynu do rozcieńczenia (maksymalnie 100 ml dodatkowego płynu do rozcieńczania na 25 ml rozpuszczonego produktu leczniczego Cyrdanax). Jeśli to konieczne i wymaga tego stan hemodynamiczny pacjenta, można stosować mniejsze objętości płynu do rozcieńczania (minimum 25 ml dodatkowego płynu do rozcieńczenia na 25 ml rozpuszczonego produktu leczniczego Cyrdanax).

Produkt leczniczy Cyrdanax przeznaczony jest do jednorazowego użycia. Rozpuszczony i rozcieńczony produkt powinien być użyty natychmiast. Jeżeli nie jest zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowania ponosi odpowiedzialność użytkownik - nie przechowywać dłużej niż 4 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce) bez dostępu światła. Produkty lecznicze przeznaczone do podania pozajelitowego powinny być ocenione wzrokowo czy nie zawierają ciał obcych. Roztwór produktu leczniczego Cyrdanax bezpośrednio po rozpuszczeniu ma kolor od bezbarwnego do żółtego, jednak wraz z upływem czasu mogą następować zmiany w zabarwieniu, co nie oznacza utraty aktywności produktu, jeśli produkt był prawidłowo przechowywany. Jeśli jednak po rozpuszczeniu produkt ma kolor inny niż bezbarwny do żółtego, należy go usunąć.

Usuwanie niezwytego produktu

Niezużyty roztwór należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Taką samą ostrożność należy zachować przy usuwaniu przyborów użytych do sporządzenia roztworu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
1020 Wiedeń, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20248

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 czerwca 2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 grudnia 2014 r.

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

14 października 2015 r.