

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CARDIOXANE® 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Dexrazoxan als Hydrochloridsalz.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Steriles, pyrogenfreies, weißes bis cremefarbiges, lyophilisiertes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CARDIOXANE ist zur Vorbeugung von chronischer kumulativer Kardiotoxizität durch Verwendung von Anthrazyklinen bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die bereits eine kumulierte Dosis von 300 mg/m² Doxorubicin oder 540 mg/m² Epirubicin erhalten haben und die eine weitere Behandlung mit Anthrazyklinen benötigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

CARDIOXANE wird etwa 30 Minuten vor Gabe des Anthrazyklins als kurze intravenöse Infusion (15 Minuten) in einer Dosis gegeben, die dem 10-Fachen der Doxorubicin-Äquivalenzdosis und dem 10-Fachen der Epirubicin-Äquivalenzdosis entspricht.

Wenn das häufig eingesetzte Dosierungsschema von Doxorubicin 50 mg/m² oder Epirubicin 60 mg/m² angewendet wird, sollte CARDIOXANE demgemäß mit einer Dosis von 500 mg/m² bzw. 600 mg/m² angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CARDIOXANE bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren sind nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 40 ml/min) ist die Dexrazoxan-Dosis um 50 % zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörungen

Das Dosierungsverhältnis sollte eingehalten werden, d. h. bei Reduzierung der Anthrazyklin-Dosis ist die Dexrazoxan-Dosis entsprechend zu reduzieren.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

CARDIOXANE ist kontraindiziert bei Kindern von 0 bis 18 Jahren, die eine kumulative

Dosis von weniger als 300 mg/m² Doxorubicin oder die äquivalente kumulative Dosis eines anderen Anthrazyklins erhalten sollen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Unter folgenden Bedingungen ist CARDIOXANE ebenfalls kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen Dexrazoxan
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Gleichzeitige Impfung mit Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Myelosuppressive Wirkungen, die sich mit denjenigen der Chemotherapie addieren können, wurden unter CARDIOXANE berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Im Nadir kann die Zahl der Zellen bei Patienten, die mit Dexrazoxan behandelt wurden, verringert sein. Eine hämatologische Überwachung ist deshalb notwendig. Leukopenie und Thrombozytopenie bilden sich nach Beendigung der Therapie mit CARDIOXANE in der Regel rasch zurück.

Bei höheren Chemotherapie-Dosen, wenn die CARDIOXANE-Dosis 1000 mg/m² übersteigt, kann es zu einem signifikanten Anstieg der Myelosuppression kommen.

Sekundäre Primärtumoren

Weil Dexrazoxan ein zytotoxisches Arzneimittel mit einem hemmenden Effekt auf die Topoisomerase-II ist, kann die Kombination von Dexrazoxan mit einer Chemotherapie zu einem erhöhten Risiko für sekundäre Primärtumoren führen.

Onkologie-Patienten weisen unabhängig von der Behandlung ein erhöhtes Risiko für sekundäre Primärtumoren auf. Patienten, die eine Krebsbehandlung erhalten haben, weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für sekundäre Primärtumoren auf.

Akute myeloische Leukämie (AML) wurde nach Markteinführung gelegentlich bei erwachsenen Patienten mit Brustkrebs berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Kindern wurden in klinischen Studien sowohl in der Dexrazoxan-Gruppe als auch in Kontrollgruppen sekundäre Primärtumoren berichtet, einschließlich akuter myeloischer Leukämie (AML) und myelodysplastischem Syndrom (MDS). Obgleich die Zahl der sekundären Primärtumoren im Dexrazoxan-Arm numerisch höher war, bestand keine statistische Differenz zwischen den Gruppen. Insgesamt sind bei den verfügbaren pädiatrischen Studien die Raten sekundärer Primärtumoren in der Dexrazoxan-Gruppe vergleichbar mit den Raten, die bei den relevanten Populationen in anderen Studien (historische Daten) festgestellt wurden. Der Langzeiteffekt von Dexrazoxan auf sekundäre Primärtumoren ist jedoch nicht bekannt und auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

In klinischen Studien wurden sekundäre Primärtumoren, insbesondere AML und myelodysplastisches Syndrom (MDS) bei Kindern mit Hodgkin-Lymphom und akuter lymphoblastischer Leukämie, die Chemotherapieregime mit mehreren cytotoxischen Substanzen (z. B. Etoposid, Doxorubicin,

Cyclophosphamid) erhielten, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Beeinträchtigung der Chemotherapie

Da sowohl Dexrazoxan als auch Anthrazyklone Topoisomerase-Inhibitoren sind, ist es möglich, dass Dexrazoxan aufgrund des Wirkungsmechanismus die Anti-Tumor-Wirkung von Anthrazyklinen beeinflusst. In den meisten Studien mit erwachsenen Patienten wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Ansprechrate und des Gesamtüberlebens zwischen den Dexrazoxan- und den Kontrollgruppen festgestellt. Eine signifikante Reduktion der Tumor-Ansprechrate wurde in einer Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs berichtet, die mit Doxorubicin und Dexrazoxan behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die Doxorubicin plus Placebo erhielten. In dieser Studie wurde die Placebo-Ansprechrate als hoch eingestuft (60,5 %), was ein möglicher Faktor für den beobachteten Unterschied der Ansprechrate sein könnte. Trotz der Unterschiede der Ansprechraten wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Zeit bis zum Fortschreiten und des Gesamtüberlebens zwischen den Patienten in dieser Studie, die Dexrazoxan erhalten hatten, und denen, die Placebo erhalten hatten, festgestellt.

In keiner pädiatrischen Studie wurde zwischen Patientengruppen, die mit Dexrazoxan bzw. ausschließlich mit Anthrazyklin behandelt wurden, ein Unterschied im onkologischen Outcome (ereignisfreien Überleben) berichtet.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Clearance von Dexrazoxan und seinen aktiven Metaboliten kann bei Patienten mit reduzierter Kreatinin-Clearance verringert sein (siehe Abschnitt 4.2).

Lebererkrankungen

Da bei Patienten unter der Behandlung mit CARDIOXANE gelegentlich Leberfunktionsstörungen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8), wird empfohlen, bei Patienten mit bekannten Leberfunktionsstörungen vor und während der Verabreichung von Dexrazoxan regelmäßig die Leberfunktion zu überprüfen.

Patienten mit Herzerkrankungen

Die in Verbindung mit einer Doxorubicin- oder Epirubicin-Behandlung üblichen kardiologischen Kontrolluntersuchungen sollten fortgesetzt werden.

Es gibt keine Daten, die die Anwendung von Dexrazoxan bei Patienten mit Myokardinfarkt innerhalb der letzten 12 Monate, vorhandener Herzinsuffizienz (einschließlich klinischer Herzinsuffizienz sekundär zur Anthrazyklin-Behandlung), instabiler Angina pectoris oder symptomatischer Herzklappenerkrankung unterstützen.

Thromboembolien

Die Kombination von Dexrazoxan mit Chemotherapie kann zu einem gesteigerten Risiko einer Thromboembolie führen (siehe Abschnitt 4.8).

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Da Dexrazoxan ein zytotoxisches Mittel ist, müssen sexuell aktive Männer und Frauen während der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Frauen und Männer müssen auch weiterhin für mindestens 6 Monate nach Ende der Behandlung mit Dexrazoxan eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Es gibt keine klinischen Studien zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Dexrazoxan bei älteren und jüngeren Patienten. Grundsätzlich ist jedoch bei älteren Patienten aufgrund der vermehrten Einnahme anderer Arzneimittel, höheren Raten an Begleiterkrankungen und einer möglicherweise eingeschränkten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion Vorsicht geboten.

Anaphylaktische Reaktionen

Anaphylaktische Reaktionen, einschließlich Angioödem, Hautreaktionen, Bronchospasmus, Luftnot/respiratorische Beschwerden, Hypotonie und Bewusstlosigkeit wurden bei Patienten beobachtet, die mit CARDIOXANE und Anthrazyklinen behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Vor der Verabreichung sollte sorgfältig auf eine allergische Prädisposition auf Dexrazoxan geachtet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CARDIOXANE wird unverändert über die Nieren ausgeschieden und durch Dihydropyrimidin-Amidohydrolase (DHPase) in der Leber und in den Nieren zu ringoffenen Metaboliten verstoffwechselt. Die gleichzeitige Verabreichung von Doxorubicin (50 bis 60 mg/m²) oder Epirubicin (60 bis 100 mg/m²) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von CARDIOXANE.

In klinischen Studien wurde die Pharmakokinetik von Doxorubicin nicht von CARDIOXANE beeinträchtigt. In klinischen Studien gab es begrenzt Hinweise darauf, dass die Clearance von Epirubicin bei vorheriger Verabreichung von Dexrazoxan erhöht ist. Dies zeigte sich bei hohen Epirubicin-Dosen (120–135 mg/m²).

CARDIOXANE kann die chemo- oder radiotherapieinduzierte hämatologische Toxizität verstärken. Während der ersten beiden Behandlungszyklen ist daher eine sorgfältige Überwachung der hämatologischen Parameter erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

CARDIOXANE sollte während der Infusion nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert bei:

Gelbfieberimpfstoff: Risiko einer tödlich verlaufenden generalisierten Impfkrankheit (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen bei:

Anderen abgeschwächten Lebendimpfstoffen: Risiko einer systemischen, möglicherweise tödlichen Erkrankung. Dieses Risiko ist bei Patienten erhöht, deren Immunsystem

durch die Grundkrankheit bereits abgeschwächt ist. Ein inaktivierter Impfstoff sollte verwendet werden soweit vorhanden (z. B. Poliomyelitis).

Phenytoin: zytotoxische Wirkstoffe können die Absorption von Phenytoin verringern, was zu einer Verschlimmerung von Krämpfen führt. Dexrazoxan wird nicht in Kombination mit Phenytoin empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung ist sorgfältig abzuwägen:

Ciclosporin, Tacrolimus: Übermäßige Immunsuppression mit dem Risiko einer lympho-proliferativen Krankheit.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Sexuell aktive Männer und Frauen sollten während der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren. Frauen und Männer sollten die Empfängnisverhütung für mindestens 6 Monate nach Ende der Behandlung mit CARDIOXANE fortsetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten Daten für die Anwendung von Dexrazoxan bei schwangeren Frauen vor. Tierversuchstudien zeigten embryotoxische und teratogene Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. CARDIOXANE wird zusammen mit Anthrazyklinen mit bekannten zytotoxischen, mutagenen und embryotoxischen Eigenschaften eingesetzt. CARDIOXANE sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es liegen keine Tierversuchstudien zum Übertritt des aktiven Wirkstoffs und/oder seiner Metaboliten in die Muttermilch vor. Es ist nicht bekannt, ob Dexrazoxan und/oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übertreten. Angesichts der Gefahr schwerer Nebenwirkungen bei exponierten Säuglingen sollte während der Behandlung mit CARDIOXANE nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Auswirkungen von CARDIOXANE auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Aus den verfügbaren tierexperimentellen Studien liegen nur begrenzte Fertilitätsdaten vor. Bei Ratten und Hunden wurden jedoch bei wiederholter Verabreichung Veränderungen der Hoden beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

CARDIOXANE hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollte beim Steuern eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen zur Vorsicht geraten werden, wenn sie unter der Therapie mit CARDIOXANE Müdigkeit verspüren.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
CARDIOXANE wird zusammen mit einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie angewendet. Infolgedessen ist der relative Beitrag der Anthrazykline und von CARDIOXANE am Nebenwirkungsprofil unklar. Die häufigsten Nebenwirkungen sind hämatologische und gastroenterologische Wirkungen, vorwiegend Anämie, Leukopenie, Übelkeit, Erbrechen und Stomatitis, sowie Asthenie und Alopezie. Myelosuppressive Effekte von CARDIOXANE können additiv zu denen der Chemotherapie sein (siehe Abschnitt 4.4).

Auflistung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Die Tabelle 1 auf Seite 3 schließt Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach der Markteinführung ein. Weil Ereignisse nach der Markteinführung als Spontanberichte erfasst werden, sind diese mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgeführt, außer wenn sie bereits als Nebenwirkungen aus klinischen Studien bekannt waren.

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit gelistet, wobei die häufigste zuerst steht. Es werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Daten aus klinischen Studien

Tabelle 1 auf Seite 3 zeigt unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden und die in einem wahrscheinlichen kausalen Zusammenhang mit CARDIOXANE stehen. Diese Daten stammen aus klinischen Studien bei Krebspatienten, bei denen CARDIOXANE in Kombination mit einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie verabreicht wurde und bei denen in einigen Fällen auf eine Kontrollgruppe von Patienten als Vergleich Bezug genommen werden kann, die nur Chemotherapie erhielten.

Patienten, die Chemotherapie und CARDIOXANE erhielten (n = 375):

- Von diesen Patienten wurden 76 % wegen Brustkrebs und 24 % wegen verschiedenen Krebsarten im fortgeschrittenen Stadium behandelt.
- Behandlung mit CARDIOXANE: eine mittlere Dosis von 1010 mg/m² (Median: 1000 mg/m²) in Kombination mit Doxorubicin und eine mittlere Dosis von 941 mg/m² (Median: 997 mg/m²) in Kombination mit Epirubicin.
- Chemotherapie von Brustkrebspatienten: 45 % Kombinationstherapie mit Doxorubicin 50 mg/m² (hauptsächlich mit 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid); 17 % mit Epirubicin allein; 14 % Kombinationstherapie mit Epirubicin 60 oder 90 mg/m² (hauptsächlich mit 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid)

Patienten, die nur Chemotherapie erhielten (n = 157):

- Alle wurden wegen Brustkrebs behandelt.
- Erhaltene Chemotherapie: 43 % Monotherapie mit Epirubicin 120 mg/m²; 33 % Kombinationstherapie mit 50 mg/m²

Tabelle 1

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Infektion, Sepsis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Gelegentlich	Akute myeloische Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie, Leukopenie
Häufig	Neutropenie, Thrombozytopenie, febrile Neutropenie, Granulozytopenie, febrile Knochenmarkaplasie, reduzierte Anzahl an weißen Blutkörperchen
Gelegentlich	Erhöhte Anzahl eosinophiler Zellen und erhöhte Anzahl neutrophiler Zellen, erhöhte Thrombozytenzahl, Erhöhung der Anzahl an weißen Blutkörperchen, Verringerung der Lymphozytenzahl und der Monozytenzahl
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Appetitlosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Paraesthesie, Schwindel, Kopfschmerzen, periphere Neuropathie
Gelegentlich	Synkope
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vertigo, Ohreninfektion
Herzerkrankungen	
Häufig	Verringerte Auswurfraction, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Phlebitis
Gelegentlich	Venenthrombose, Lymphödem
Nicht bekannt	Embolie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe, Husten, Pharyngitis, Infektionen der Atemwege
Nicht bekannt	Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis
Häufig	Diarrhö, Verstopfung, abdominale Schmerzen, Dyspepsie
Gelegentlich	Gingivitis, orale Candidiasis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Transaminasen erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Alopezie
Häufig	Nagelerkrankungen, Erythem
Gelegentlich	Zellulitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Asthenie
Häufig	Schleimhautentzündung, Fieber, Müdigkeit, Krankheitsgefühl, Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerzen, Schwellung, brennendem Gefühl, Erythem, Pruritus, Thrombose). Ödem
Gelegentlich	Durst

Doxorubicin (hauptsächlich mit 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid); 24 % Kombinationstherapie mit Epirubicin in einer Dosis von 60 oder 90 mg/m² (hauptsächlich mit 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid).

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Sekundäre Primärtumoren

Bei erwachsenen Patienten mit Brustkrebs wurde nach Markteinführung gelegentlich über AML berichtet.

Sicherheitsprofil bei der maximal tolerablen Dosis

Die maximal tolerable Dosis (maximum tolerated dose [MTD]) von Dexrazoxan bei Anwendung als Monotherapie mit dreiwöchentlichen Kurzinfusionen zur Kardioprotektion wurde nicht spezifisch untersucht. In Studien mit Dexrazoxan als zytotoxischem Wirkstoff hat sich gezeigt, dass dessen MTD von der Dosis und dem Dosierungsregime abhängt: Sie bewegt sich in einem Bereich von 3750 mg/m² bei Gabe als Kurzinfusion mit aufgeteilten Dosen über 3 Tage bis 7420 mg/m² bei wöchentlicher Gabe über einen Zeitraum von 4 Wochen, wobei die dosislimitierenden Ereignisse in Myelosuppression und normabweichenden Leberfunktionswerten bestanden hatten. Bei intensiv mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten sowie bei Patienten mit vorbestehender Immunsuppression (z. B. AIDS) ist die MTD niedriger.

Bei Verabreichung von CARDIOXANE-Dosen, die etwa der MTD entsprachen, wurden folgende unerwünschte Reaktionen berichtet: Neutropenie, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen und eine Erhöhung der Leberfunktionswerte. Sonstige toxische Wirkungen bestanden in Krankheitsgefühl, geringem Fieber, erhöhter Ausscheidung von Eisen und Zink im Urin, Anämie, abnormaler Blutgerinnung, vorübergehender Erhöhung der Triglyzerid- und Amylase Spiegel im Serum sowie in einer zeitweiligen Verminderung der Kalziumspiegel im Serum.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsbeobachtungen bei Kindern basieren in erster Linie auf Literaturberichten über klinische Studien zu lymphatischer Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphom, Morbus Hodgkin und Osteosarkom sowie auf Post-Marketing-Daten.

Bei Kindern wurden in klinischen Studien sowohl in der Dexrazoxan-Gruppe als auch in Kontrollgruppen sekundäre Primärtumoren berichtet, einschließlich akuter myeloischer Leukämie (AML) und myelodysplastischem Syndrom (MDS). Obgleich die Zahl der sekundären Primärtumoren im Dexrazoxan-Arm numerisch höher war, bestand keine statistische Differenz zwischen den Gruppen. Darüber hinaus ist der Langzeiteffekt von Dexrazoxan auf sekundäre Primärtumoren nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Zeichen und Symptome einer Überdosierung bestehen vermutlich in Leukopenie, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Hautreaktionen und Alopezie. Es existiert kein spezifisches Antidot, und eine symptomatische Behandlung sollte erfolgen.

Die Therapie bei Überdosierung sollte eine Vorbeugung und Behandlung von Infektionen, eine Flüssigkeitsregulation sowie eine ausreichende Ernährung beinhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Entgiftungsmittel für die Behandlung mit Zytostatika. ATC-Code: V03AF02

Wirkmechanismus

Der genaue Mechanismus, durch den Dexrazoxan seine kardioprotektive Wirkung ausübt, ist nicht vollständig geklärt, basierend auf verfügbaren Hinweisen wurde jedoch folgender Mechanismus vorgeschlagen. Die während der Anthrazyklin-Behandlung beobachtete dosisabhängige Kardiotoxizität lässt sich auf den anthrazyklininduzierten, eisenabhängigen, oxidativen Stress freier Radikale auf den relativ ungeschützten Herzmuskel zurückführen. Das EDTA-Analogon (EDTA: Ethylendiamintetraessigsäure) Dexrazoxan wird in den kardialen Zellen zum ringgeöffneten Produkt ICRF-198 hydrolysiert. Sowohl Dexrazoxan (ICRF-187) als auch ICRF-198 bilden mit Metallionen Chelate. Es wird allgemein angenommen, dass sie für Herzschutz sorgen können, indem Metallionen abfangen und so ein Redox-Cycling des Fe³⁺-Anthrazyklin-Komplexes und die Bildung reaktiver Radikale verhindert werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Hinweise von bisher durchgeführten klinischen Studien legen bei Steigerung der kumulativen Anthrazyklin-Dosis einen zunehmenden kardioprotektiven Vorteil von Dexrazoxan nahe.

Dexrazoxan schützt nicht vor nicht kardialen anthrazyklininduzierten Toxizitäten.

Die Mehrzahl von kontrollierten klinischen Studien wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs mit einem Dosierungsverhältnis von 20 : 1 bzw. 10 : 1 für Dexrazoxan:Doxorubicin durchgeführt. In zwei klinischen Studien, in denen ein höheres Dosierungsverhältnis eingesetzt wurde (eine für Brustkrebs und eine für kleinzelliges Lungenkarzinom) wurde eine höhere

Todesrate in den Gruppen berichtet, die mit Dexrazoxan und Chemotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu den Gruppen, die mit Chemotherapie alleine oder mit Placebo behandelt wurden. Das Dosierungsverhältnis wurde daraufhin in beiden Studien auf 10 : 1 reduziert, und es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Überlebens bei den Patienten, die mit dem reduzierten Dosierungsverhältnis behandelt wurden, berichtet. Jedoch wurden in einigen Studien, in denen durchgehend das höhere Dosierungsverhältnis eingesetzt wurde, keine Unterschiede bezüglich des Überlebens berichtet.

Kinder und Jugendliche:

Es liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit bei Kindern vor. Die Daten stammen primär von Studien der Children's Oncology Group (COG), veröffentlicht von B.L. Asselin *et al*: J. Clin. Oncol. 2016, und C.L. Schwartz *et al* *Pediatr. Blood Cancer* 2016.

Die Studie P9404 (BL Asselin *et al*: J. Clin. Oncol. 2016) untersuchte die kardioprotektive Wirksamkeit und Sicherheit von Dexrazoxan zusätzlich zu einer Chemotherapie mit einer kumulativen Doxorubicin-Dosis von 360 mg/m². Behandelt wurden Kinder und Jugendliche mit neu diagnostizierter T-Zell-akuter lymphoblastischer Leukämie (T-ALL) oder lymphatischem Non-Hodgkin-Lymphom (L-NHL). Zwischen Juni 1996 und September 2001 wurden Patienten in eine Doxorubicin-Behandlung mit Dexrazoxan (n = 273) oder ohne Dexrazoxan (n = 264) (Verhältnis Dexrazoxan : Doxorubicin = 10 : 1) randomisiert. Dexrazoxan wurde als Bolusinfusion unmittelbar vor jeder Dosis Doxorubicin verabreicht. Die kardialen Effekte wurden mittels echokardiographischer Messungen der linksventrikulären Funktion und Struktur untersucht.

Die Baseline-Charakteristika der gesamten Studienpopulation waren wie folgt: Medianes Alter zum Zeitpunkt der Diagnose 9,2 Jahre, männlich (75,8%), hellhäutig (66%), T-ALL (67%). Die verwendete Therapie war eine Modifikation der Behandlung in Prüfplan DFCI ALL-87-01 mit oder ohne hoch dosiertem Methotrexat. Alle Patienten erhielten eine Strahlentherapie des Kopfes.

Bei den Patienten wurden zu keiner Zeit während der Behandlung oder des Follow-ups Fälle von Herzinsuffizienz berichtet. Unter den fünf Patienten, bei denen während der Behandlung kardiale Toxizitätsercheinungen vom Schweregrad 3 oder 4 auftraten, hatten zwei Patienten (n = 1 in der Dexrazoxan-Gruppe) Arrhythmien, drei wiesen eine verminderte linksventrikuläre Verkürzungsfraktion auf (alle in der nicht mit Dexrazoxan behandelten Gruppe). Alle fünf Patienten erhielten hoch dosiertes Methotrexat und litten an einer schweren Infektion, als die kardialen Toxizitätsercheinungen auftraten. Alle Patienten erholten sich und beendeten die Chemotherapie einschließlich Doxorubicin. Die cTnT-Werte (kardiales Troponin) vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung lagen für 160 Patienten vor. Die Wahrscheinlichkeit erhöhter cTnT-Werte war in der Dexrazoxan-Gruppe geringer (Odds Ratio 0,23; 95% KI 0,05 bis 1,11; p = 0,067).

Vor Behandlungsbeginn waren die mittleren z-Werte für die linksventrikuläre Verkürzungsfraktion und die Relation zwischen linksventrikulärer Wanddicke und enddiastolischem Durchmesser bei beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Der mittlere z-Wert für die linksventrikuläre Wanddicke vor Behandlungsbeginn war in der mit Dexrazoxan behandelten Gruppe signifikant niedriger als in der nicht mit Dexrazoxan behandelten Gruppe. Die linksventrikuläre Wanddicke war nach Behandlung in der nicht mit Dexrazoxan behandelten Patientengruppe schlechter als in der mit Dexrazoxan behandelten Gruppe. Nach der Behandlung mit Doxorubicin waren die mittleren z-Werte bei allen Kindern niedriger als die für das Alter erwarteten Normwerte, es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der mittlere Wert war in der mit Dexrazoxan behandelten Patientengruppe durchweg dichter am Normwert. Nach drei Jahren wichen die mittleren z-Werte für die linksventrikuläre Verkürzungsfraktion und die Relation zwischen linksventrikulärer Wanddicke und enddiastolischem Durchmesser bei den mit Dexrazoxan behandelten Kindern nicht signifikant von den Werten gesunder Kinder ab; demgegenüber blieben bei der nicht mit Dexrazoxan behandelten Gruppe diese Werte im Vergleich zu gesunden Kindern signifikant niedriger. Drei Jahre nach der Diagnose erhobene z-Werte für die mittlere linksventrikuläre Verkürzungsfraktion, die Wanddicke und die Relation zwischen linksventrikulärer Wanddicke und enddiastolischem Durchmesser waren schlechter in der nur mit Doxorubicin behandelten Gruppe (n = 55 pro Gruppe; p ≤ 0,01 für alle Vergleiche).

Nach 5 Jahren gab es zwischen den Gruppen keinen Unterschied im ereignisfreien Überleben (mit Standardfehler): 76,7% (2,7%) bei der mit Dexrazoxan behandelten Gruppe versus 76,0% (2,7%) für die ausschließlich mit Doxorubicin behandelte Gruppe (p = 0,9) (siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8). Die Häufigkeitsangaben zu hämatologischen Toxizitäten vom Schweregrad 3 oder 4, Infektionen, Schädigungen des Zentralnervensystems und toxizitätsbedingten Todesfällen waren in beiden Gruppen gleich.

In einer nicht-randomisierten Studie (P9754, CL Schwartz *et al* *Pediatr. Blood Cancer* 2016) mit Patienten, die an einem nicht-metastasiertem Osteosarkom (medianes Alter 13 Jahre, Bereich 3–30 Jahre) litten, erhielten alle mit Doxorubicin (450–600 mg/m²) behandelten Patienten außerdem Dexrazoxan (Verhältnis Dexrazoxan : Doxorubicin = 10 : 1) (242 Patienten waren mindestens 450 mg/m² Doxorubicin ausgesetzt, 101 Patienten waren 600 mg/m² ausgesetzt). Bei fünf Patienten trat eine linksventrikuläre Dysfunktion vom Schweregrad 1 oder 2 auf, die bei mindestens vier dieser Patienten transient war. Bei zwei dieser Patienten wurde Doxorubicin daraufhin abgesetzt. Es wurden keine Kardiomyopathien vom Schweregrad 3, 4 oder 5 (ventrikuläre Dysfunktion) beobachtet. Ein weiterer Patient zeigte unter 600 mg/m² Doxorubicin erhöhte Serum-cTnT-Werte vom

Schweregrad 3, ohne dokumentierte myokardiale Dysfunktion. Die Werte der linksventrikulären Verkürzungsfraction von 104 evaluierbaren Patienten wurden in z-Werte (FSZ) transformiert, um die Veränderungen der Herzfunktion seit Aufnahme in die Studie zu überprüfen. Es wurde festgestellt, dass die FSZ-Werte mit zunehmender Zeit auf statistisch signifikante Weise abnahmen. Die Veränderung betrug $-0,017 \pm 0,009$ einer standardisierten Einheit (z-Wert = 1) pro Woche (geschätzte jährliche Veränderung um 0,9 FSZ-Einheiten). Ob die Patienten eine Standardtherapie (450 mg/m² Doxorubicin) oder eine intensivierte Therapie (600 mg/m² Doxorubicin) erhielten, hatte keinen Einfluss auf die Veränderung der FSZ-Werte. Was die klinische Kardiotoxizität, Biomarker und die FSZ-Analyse anbelangte, war das Risiko akuter Kardiomyopathien angesichts der kumulativen Dosen von 450 mg/m² bis 600 mg/m² Doxorubicin gering (siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Verabreichung an Krebspatienten folgt die Serumkinetik von Dextrazoxan im Allgemeinen einem offenen Zweikompartimentenmodell mit linearer Elimination. Die nach Infusion von 1000 mg/m² über 12 – 15 Minuten verzeichnete Plasmahöchstkonzentration liegt bei rund 80 µg/ml mit einer Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve (AUC) von 130 ± 27 mg·h/l. Anschließend sinkt die Plasmakonzentration, wobei die mittlere Halbwertszeit $2,2 \pm 0,42$ Stunden beträgt. Die totale Clearance von Dextrazoxan bei Erwachsenen wird auf $14,4 \pm 2,8$ l/h geschätzt.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen liegt bei $44,0 \pm 3,9$ l, was darauf hindeutet, dass sich Dextrazoxan hauptsächlich im gesamten Körperwasser verteilt. Die Plasmaproteinbindung von Dextrazoxan ist gering (2%) und die Substanz dringt nicht in klinisch bedeutendem Ausmaß in die Zerebrospinalflüssigkeit ein.

Biotransformation und Metabolismus
CARDIOXANE und seine Metaboliten wurden im Plasma und Urin von Tieren und Menschen nachgewiesen.

Elimination

Die Ausscheidung über den Urin spielt eine bedeutende Rolle bei der Elimination von Dextrazoxan. Die Ausscheidungsrate von unverändertem Dextrazoxan im Urin bewegt sich insgesamt in einer Größenordnung von 40%.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die sehr begrenzten pharmakokinetischen Daten von Kindern deuten darauf hin, dass die absoluten Clearance-Werte bei Kindern höher sind, bei Normalisierung der Werte auf die Körperoberfläche jedoch kein signifikanter Unterschied zu Erwachsenen besteht.

Ältere Patienten

Es wurden keine klinischen Studien zu Dextrazoxan bei älteren Patienten durchgeführt. Bei älteren Patienten sowie bei Patienten

mit niedriger Kreatinin-Clearance kann die Clearance des aktiven Bestandteils vermindert sein.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine klinischen Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CrCl) > 80 ml/min) war die Exposition bei Patienten mit mittelgradig (CrCl 30 bis 50 ml/min) bis stark eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) um das Zweifache erhöht.

Modellberechnungen deuten darauf hin, dass sich eine äquivalente Exposition (AUC_{0-inf}) erzielen lässt, wenn bei Patienten mit einer CrCl von weniger als 40 ml/min die Dosis um 50% gegenüber den Kontrollpatienten (CrCl > 80 ml/min) reduziert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Präklinische Studien deuten darauf hin, dass Dextrazoxan bei Mehrfachgabe primär auf Organe mit rascher Zellteilung abzielt: Knochenmark, Lymphgewebe, Hoden und gastrointestinale Schleimhaut. Die Verabreichung von Dextrazoxan wurde mit Hodenatrophie in Verbindung gebracht, beginnend bei intravenösen Dosen ab 25 mg/kg bei Ratten und bei 20 mg/kg/Woche bei Hunden.

Das Dosierungsschema von CARDIOXANE stellt einen primären Faktor für das Ausmaß der erzeugten Gewebetoxizität dar. Eine hohe Einzeldosis wird besser vertragen als die gleiche Dosis, die in mehreren Einzelgaben täglich verabreicht wird.

Mutagenität

Sowohl in In-vitro- als auch in In-vivo-Studien hat sich gezeigt, dass Dextrazoxan mutagene und genotoxische Aktivität besitzt.

Karzinogenität

Die Karzinogenität von Dextrazoxan wurde nicht untersucht. Die langfristige Gabe hoher Dosen von Razoxan – der racemischen Mischung, deren S-(+)-Enantiomer Dextrazoxan darstellt – wurde allerdings mit der Entwicklung von hämatopoetischen Neoplasien (weibliche Mäuse), lymphozytären Neoplasien (weibliche Mäuse) und Adenokarzinomen des Uterus (weibliche Ratten) in Zusammenhang gebracht.

Reproduktionstoxizität – Teratogenität

Es liegen nur begrenzt Fertilitätsdaten aus Tierstudien vor. Bei Ratten und Hunden wurden jedoch bei wiederholter Verabreichung Veränderungen der Hoden beobachtet.

Reproduktionsstudien an Tieren haben ergeben, dass Razoxan bei Mäusen, Ratten und Kaninchen embryotoxisch und bei Ratten und Mäusen darüber hinaus teratogen ist (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der Originalverpackung

3 Jahre

Nach Rekonstitution und Verdünnung

Die chemische und physikalische Anwendungsstabilität von rekonstituiertem und anschließend verdünntem CARDIOXANE ist 4 Stunden bei 25 °C.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte rekonstituiertes und anschließend verdünntes CARDIOXANE sofort verwendet werden. Geschieht dies nicht, liegen Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten 4 Stunden bei 2 °C bis 8 °C (im Kühlschrank) unter Schutz vor Licht nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor dem Öffnen: Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

500 mg Pulver enthaltende Durchstechflaschen (Braunglas Typ I), die mit einem Gummistopfen (Chlorbutylkautschuk) und einer Kappe (Aluminium) mit einem entfernbarer Deckel (Polypropylen) verschlossen sind. Das Produkt ist darüber hinaus in einem Außenkarton verpackt. Es steht in Packungen zu 1 und 4 Durchstechflaschen zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Empfehlungen für die sichere Handhabung

Verschreibende Ärzte sollten sich bei der Verwendung von CARDIOXANE auf nationale oder anerkannte Leitlinien zur Handhabung von zytotoxischen Wirkstoffen beziehen. Die Rekonstitution sollte nur durch geschultes Personal in einem als für den Umgang mit Zytostatika gekennzeichneten Bereich erfolgen. Die Zubereitung sollte nicht von Schwangeren vorgenommen werden.

Zur Vermeidung von Hautkontakt wird das Tragen von Handschuhen und anderer Schutzkleidung empfohlen. Nach Kontakt mit CARDIOXANE wurden Hautreaktionen berichtet. Falls CARDIOXANE – das Pulver oder die Lösung – mit Haut- oder Schleimhautflächen in Berührung kommt, sollte das betroffene Gebiet sofort gründlich mit Wasser abgespült werden.

Zubereitung für die intravenöse Verabreichung

Rekonstitution von CARDIOXANE

Für die Rekonstitution wird der Inhalt einer Durchstechflasche in 25 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Der Inhalt der Durchstechflasche löst sich unter leichtem Schütteln innerhalb weniger Minuten auf. Die entstehende Lösung weist einen pH-Wert von etwa 1,6 auf. Diese Lösung ist vor Verabreichung an den Patienten weiter zu verdünnen.

Verdünnung von CARDIOXANE

Um das Risiko einer Thrombophlebitis an der Injektionsstelle zu vermeiden, muss CARDIOXANE vor der Infusion mit einer der in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Lösungen verdünnt werden. Vorzugsweise sollten Lösungen mit einem höheren pH-Wert verwendet werden. Das Endvolumen ist proportional zur verwendeten Anzahl an CARDIOXANE-Durchstechflaschen und dem Volumen der für die Verdünnung gebrauchten Infusionslösung. Dieses liegt zwischen 25 ml und 100 ml je Durchstechflasche.

Tabelle 2 fasst das Endvolumen und den ungefähren pH-Wert des rekonstituierten und verdünnten Produkts für eine Durchstechflasche bzw. vier Durchstechflaschen CARDIOXANE zusammen. Unten angegeben sind die Mindest- und Höchstvolumina der je Durchstechflasche zu verwendenden Infusionslösung.

Für eine Erhöhung des pH-Werts der Lösung wird in der Regel die Verwendung größerer Volumina der Infusionslösung für die Verdünnung empfohlen (maximal 100 ml zusätzliche Infusionslösung je 25 ml rekonstituiertem CARDIOXANE). Falls erforderlich, können in Abhängigkeit vom hämodynamischen Status des Patienten auch geringere Volumina der Infusionslösung für die Verdünnung verwendet werden (mindestens 25 ml zusätzliche Infusionslösung je 25 ml rekonstituiertem CARDIOXANE).

CARDIOXANE ist ausschließlich für die einmalige Anwendung bestimmt. Das rekonstituierte und anschließend verdünnte Produkt sollte unverzüglich bzw. bei Lagerung zwischen 2 °C und 8 °C innerhalb von 4 Stunden verwendet werden.

Sofern die Lösung und das Behältnis es gestatten, sollten parenterale Arzneimittel grundsätzlich visuell auf vorhandene Partikel geprüft werden. CARDIOXANE liegt normalerweise direkt nach der Rekonstitution in Form einer farblosen bis gelben Lösung vor, jedoch können im Laufe der Zeit gewisse farbliche Schwankungen beobachtet werden. Sofern das Arzneimittel entsprechend den Empfehlungen gelagert wurde, deuten solche Schwankungen jedoch nicht auf einen Wirksamkeitsverlust hin. Es wird jedoch empfohlen, das Produkt zu verwerfen, wenn die Farbe direkt nach der Rekonstitution nicht farblos bis gelb ist.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Bei der Entsorgung von Gegenständen, die zur

Tabelle 2

Infusionslösung für die Verdünnung	Volumen, um 1 Durchstechflasche rekonstituiertes CARDIOXANE zu verdünnen	Endvolumen aus 1 Durchstechflasche	Endvolumen aus 4 Durchstechflaschen	pH (ungefähr)
Ringerlaktat	25 ml	50 ml	200 ml	2,2
	100 ml	125 ml	500 ml	3,3
0,16 M Natriumlaktat*	25 ml	50 ml	200 ml	2,9
	100 ml	125 ml	500 ml	4,2

* Natriumlaktat 11,2% sollte um den Faktor 6 verdünnt werden, um eine Konzentration von 0,16 M zu erzielen

Rekonstitution und Verdünnung von CARDIOXANE verwendet wurden, sollten angemessene Sorgfalts- und Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

64356.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Oktober 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
09. Oktober 2015

10. STAND DER INFORMATION

11. März 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt