

Sp.zn.sukls128830/2017
a sp.zn.sukls267224/2018

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cyrdanax 20 mg/ml prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml rekonstituovaného roztoku obsahuje dexrazoxanum 20 mg (jako dexrazoxani hydrochloridum).

250mg lahvička: Jedna injekční lahvička obsahuje dexrazoxanum 250 mg (jako dexrazoxani hydrochloridum) k rekonstituci v 12,5 ml vody pro injekci.

500mg lahvička: Jedna injekční lahvička obsahuje dexrazoxanum 500 mg (jako dexrazoxani hydrochloridum) k rekonstituci v 25 ml vody pro injekci.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence chronické kumulativní kardiotoxicity způsobené doxorubicinem nebo epirubicinem používanými u dospělých pacientů s pokročilým a/nebo metastazujícím nádorem prsu po předchozí kumulativní dávce 300 mg/m² doxorubicinu nebo předchozí kumulativní dávce 540 mg/m² epirubicinu, pokud je vyžadovaná další léčba antracyklinem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Cyrdanax je podáván formou krátkodobé intravenózní infuze (15 minut), podává se přibližně 30 minut před aplikací antracyklinu, v dávce odpovídající 10násobku ekvivalentu dávky doxorubicinu a 10násobku ekvivalentu dávky epirubicinu.

Doporučená dávka přípravku Cyrdanax tedy je 500 mg/m² při obvykle používaném dávkovacím režimu doxorubicinu 50 mg/m² nebo 600 mg/m², při obvykle používaném dávkovacím režimu epirubicinu 60 mg/m².

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Cyrdanax u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <40 ml/min) má být dávka dexrazoxanu snížena o 50 % (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Vzájemný poměr dávek musí být dodržen, t.j. jestliže je snížena dávka antracyklinu, musí být úměrně snížena i dávka dexrazoxanu.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Návod k rekonstituci a naředění léčivého přípravku před jeho podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Cyrdanax je kontraindikován u dětí ve věku 0 až 18 let s plánovanou kumulativní dávkou doxorubicinu méně než 300 mg/m² nebo ekvivalentní kumulativní dávkou jiného antracyklinu (viz body 4.4 a 4.8).

Cyrdanax je také kontraindikován za následujících okolností:

- Pacienti hypersenzitivní na dexrazoxan.
- Kojení (viz bod 4.6).
- Konkomitantní vakcinace vakcínou proti žluté zimnici (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

Při léčbě přípravkem Cyrdanax byly hlášeny myelosupresivní účinky, které mohou být aditivní k myelosupresivním účinkům chemoterapie (viz bod 4.8). Spodní hranice počtu krevních buněk mohou být při léčbě dexrazoxanem nižší. Proto je nezbytné monitorovat krevní obraz. Po ukončení léčby přípravkem Cyrdanax se leukopenie a trombocytopenie obvykle rychle upraví.

Při vyšších dávkách chemoterapeutik, kdy je dávka přípravku Cyrdanax vyšší než 1000 mg/m², může myelosuprese signifikantně stoupat.

Další primární malignity

Protože je dexrazoxan cytotoxická látka, která inhibuje topoizomerázu II, může vést kombinace dexrazoxanu s chemoterapií ke zvýšenému riziku výskytu dalších primárních malignit.

U onkologických pacientů existuje zvýšené riziko druhých primárních malignit, a to bez ohledu na léčbu. Zvýšené riziko druhých primárních malignit existuje také u pacientů, kteří prodělali onkologickou léčbu.

U dospělých pacientů s rakovinou prsu byla po uvedení přípravku na trh hlášena akutní myeloidní leukemie (AML) s četností výskytu „méně časté“ (viz bod 4.8).

U pediatrických pacientů byly v klinických hodnoceních ve skupině dexrazoxanu i kontrolní skupině hlášeny druhé primární malignity, včetně akutní myeloidní leukémie (AML) a myelodysplastického syndromu (MDS). I když byly druhé primární malignity početnější v rameni dexrazoxanu, mezi skupinami nebyl pozorován žádný statistický rozdíl. Celkem byl výskyt druhých primárních malignit v dostupných pediatrických klinických hodnoceních ve skupině dexrazoxanu podobný výskytu v relevantních populacích v jiných klinických hodnoceních (historické údaje). Dlouhodobý účinek dexrazoxanu na druhé primární malignity není však známý a z dostupných údajů jej nelze určit.

V klinických studiích byly u pediatrických pacientů s Hodgkinovou chorobou a akutní lymfoblastickou leukémií, kteří užívali chemoterapeutické režimy zahrnující několik cytostatik (např. etoposid, doxorubicin, cyklofosamid), hlášeny další primární malignity, zejména AML a MDS (viz bod 4.8).

Vzájemné ovlivnění s chemoterapií

Protože jsou dexrazoxan i antracykliny inhibitory topoizomerázy, je možné, že dexrazoxan může díky mechanismu účinku interferovat s protinádorovým účinkem antracyklinů. Ve většině studií u dospělých však nebyly mezi dexrazoxanem a kontrolními skupinami identifikovány žádné rozdíly v odpovědi ani celkovém přežívání. Významný pokles v míře odpovědi byl hlášen v jedné studii u pacientů s pokročilým karcinomem prsu léčených doxorubicinem a dexrazoxanem ve srovnání s pacienty léčenými doxorubicinem a placebem. V této studii byla reakce na placebo dle analýzy vysoká (60,5 %), což může být faktorem přispívajícím k pozorovanému rozdílu míry odpovědi. I přes rozdíly v míře odpovědi nebyl v této studii pozorován významný rozdíl v době do progresu nebo celkovém přežívání mezi pacienty léčenými dexrazoxanem nebo placebem.

Žádné pediatrické klinické hodnocení nezjistilo rozdíl v onkologickém výsledku (přežívání bez příhod) mezi skupinami léčenými dexrazoxanem a skupinami léčenými samostatným antracyklinem.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Clearance dexrazoxanu a jeho aktivních metabolitů může být u pacientů se sníženou clearance kreatininu snížena (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených přípravkem Cyrdanax byla příležitostně pozorována porucha funkce jater (viz bod 4.8), doporučuje se u pacientů se známými poruchami funkce jater provést před podáváním a během podávání dexrazoxanu rutinní testy funkce jater.

Pacienti se srdečními poruchami

Standardní monitorování srdečních funkcí související s léčbou doxorubicinem nebo epirubicinem musí pokračovat.

Neexistují údaje, které by podporovaly použití dexrazoxanu u pacientů s infarktem myokardu během posledních 12 měsíců, s již dříve existujícím srdečním selháním (včetně sekundárního srdečního selhání po antracyklinové léčbě), nekontrolovanou anginou pectoris nebo symptomatickým onemocněním srdeční chlopně.

Tromboembolismus

Kombinace dexrazoxanu s chemoterapií může mít za následek zvýšené riziko tromboembolismu (viz bod 4.8).

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Protože je dexrazoxan cytostatické agens, sexuálně aktivní muži a ženy mají během léčby používat účinnou metodu kontracepce. Ženy a muži mají pokračovat v používání účinných metod antikoncepce nejméně 6 měsíců po skončení léčby dexrazoxanem (viz bod 4.6).

Starší pacienti (nad 65 let věku)

Nejsou k dispozici žádné klinické studie porovnávající účinnost nebo bezpečnost dexrazoxanu u starších a mladších pacientů. Obecně je však při léčbě starších pacientů nutná opatrnost, vzhledem k jejich většímu užívání jiných léčivých přípravků, vyššímu výskytu souběžných nemocí a možnému snížení funkce jater, ledvin nebo srdce.

Anafylaktická reakce

Anafylaktické reakce zahrnující angioedém, kožní reakce, bronchospasmus, respirační tíseň, hypotenzi a ztrátu vědomí byla pozorována u pacientů léčených přípravkem Cyrdanax a antracykliny (viz bod 4.8). Před podáním přípravku má být pečlivě uváženo předchozí výskyt alergických reakcí na dexrazoxan (viz bod 4.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Cyrdanax se vylučuje v nezměněné formě ledvinami a rovněž je metabolizovaný dihydropyrimidin-amidohydrolázou (DHPáza) v játrech a ledvinách na metabolity s otevřeným kruhem. Souběžné podávání doxorubicinu (50 až 60 mg/m²) nebo epirubicinu (60 až 100 mg/m²) neovlivnilo významně farmakokinetiku přípravku Cyrdanax.

Dexrazoxan ve studiích neovlivnil farmakokinetiku doxorubicinu. Existují omezené údaje ze studií, které naznačují, že se clearance epirubicinu může zvyšovat, pokud je předem podáván dexrazoxan, což se projevilo při vysokých dávkách epirubicinu (120-135 mg/m²).

Cyrdanax může zvyšovat hematologickou toxicitu vyvolanou chemoterapií nebo ozařováním, což vyžaduje během prvních dvou cyklů léčby pečlivé monitorování hematologických parametrů (viz bod 4.4).

Cyrdanax nesmí být během infuze mísen s žádným jiným léčivým přípravkem.

Současné používání je kontraindikováno:

Vakcína proti žluté zimnici: Riziko fatálního generalizovaného vakcinačního onemocnění (viz bod 4.3).

Současné používání se nedoporučuje:

- Další živé atenuované vakcíny: riziko možného fatálního celkového onemocnění. Toto riziko se zvyšuje u pacientů s imunosupresí v důsledku jejich primárního onemocnění. Kde je to možné, použijte inaktivovanou vakcínu, je-li k dispozici (poliomyelitida).
- Fenytoin: cytotoxické látky mohou snížit absorpci fenytoinu, což může mít za následek exacerbaci křečí. Dexrazoxan není doporučeno používat v kombinaci s fenytoinem.

Současné používání se zvýšenou pozorností:

- Cyklosporin, takrolimus: Excesivní imunosuprese s rizikem lymfoproliferativního onemocnění.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Jak sexuálně aktivní muži, tak i ženy mají během léčby používat účinné metody antikoncepce. Ženy i muži mají pokračovat v používání antikoncepce ještě nejméně 6 měsíců po skončení léčby přípravkem Cyrdanax (viz bod 4.4).

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání dexrazoxanu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly embryotoxické a teratogenní účinky (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek Cyrdanax nemá být podáván během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Studie na zvířatech o přestupu léčivé látky a/nebo jejích metabolitů do mateřského mléka nejsou k dispozici. Není známo zda dexrazoxan a/nebo jeho metabolity přestupují do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům u kojenců vystavených působení přípravku Cyrdanax, musí matky během léčby přípravkem Cyrdanax přerušit kojení (viz bod 4.3).

Fertilita

Účinky dexrazoxanu na fertilitu lidí a zvířat nebyly studovány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Cyrdanax má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pacienti mají být upozorněni, aby byli opatrní při řízení a obsluze strojů, pokud se u nich během léčby přípravkem Cyrdanax objeví únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Přípravek Cyrdanax se podává společně s antracyklinovou chemoterapií a proto nemusí být relativní příspěvek antracyklinu a přípravku Cyrdanax v profilu nežádoucích účinků jasný. Nejčastější nežádoucí účinky jsou hematologické a gastroenterologické reakce, především anemie, leukopenie, nauzea, zvracení a stomatitida a také astenie a alopecie. Myelosupresivní účinky přípravku Cyrdanax mohou být aditivní k účinkům chemoterapie (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky

Tabulka níže zahrnuje nežádoucí účinky z klinických studií a postmarketingového používání. Z důvodu spontánního charakteru postmarketingového hlášení, jsou tyto nežádoucí účinky uvedené s četností výskytu "není známo", pokud již nebyly popsány při klinických studiích.

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle četnosti výskytu, s nejčastějším jako prvním, podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1

Infekce a infestace	
Méně časté	Infekce, sepse
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Méně časté	Akutní myeloidní leukemie
Poruchy krve a lymfatického systému	

Velmi časté	Anemie, leukopenie
Časté	Neutropenie, trombocytopenie, febrilní neutropenie, granulocytopenie, febrilní aplazie kostní dřeně, leukocytopenie, snížený počet bílých krvinek
Méně časté	Zvýšený počet eozinofilů, zvýšený počet neutrofilů, zvýšený počet krevních destiček, zvýšený počet bílých krvinek, snížený počet lymfocytů, snížený počet monocytů
Poruchy imunitního systému	
Není známo	Anafylaktická reakce, hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Anorexie
Poruchy nervového systému	
Časté	Parestezie, závrať, bolest hlavy, periferní neuropatie
Méně časté	Synkopa
Poruchy oka	
Časté	Konjunktivida
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Vertigo, infekce ucha
Srdeční poruchy	
Časté	Snížená ejekční frakce, tachykardie
Cévní poruchy	
Časté	Flebitida
Méně časté	Žilní trombóza, lymfedém
Není známo	Embolie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	Dušnost, kašel, faryngitida
Méně časté	Infekce respiračního traktu
Není známo	Plicní embolie
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea, zvracení, stomatitida
Časté	Průjem, zácpa, bolesti břicha, dyspepsie
Méně časté	Gingivitida, orální kandidóza
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	Zvýšená hladina transamináz
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	Alopecie
Časté	Porucha nehtů, erytém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Astenie
Časté	Záněty sliznic, pyrexie, únava, malátnost, reakce v místě aplikace (zahrnující bolest, otok, pocity pálení, erytém, pruritus, trombózu)
Méně časté	Edém, žízeň

Údaje z klinických studií

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích, které mají důvodnou možnost příčinné souvislosti s dexrazoxanem jsou uvedené v tabulce výše. Tato data jsou získána z klinických studií s pacienty s maligními nádory, kdy byl přípravek Cyrdanax podáván v kombinaci s antracyklinovou chemoterapií a kde byla v některých případech kontrolní skupina pacientů užívajících pouze samotnou chemoterapii.

Pacienti dostávající chemoterapii a dexrazoxan (n=375):

- 76 % bylo léčeno pro maligní nádor prsu a 24 % pro různé pokročilé nádory.
- Léčba dexrazoxanem: průměrná dávka 1 010 mg/m² (medián: 1 000 mg/m²) v kombinaci s doxorubicinem a průměrná dávka 941 mg/m² (medián: 997 mg/m²) v kombinaci s epirubicinem.
- Chemoterapeutická léčba podávaná pacientům léčeným pro maligní nádor prsu: 45 % kombinovaná léčba s doxorubicinem 50 mg/m² (převážně s 5-fluorouracilem a cyklofosfamidem); 17 % s epirubicinem samotným; 14 % kombinovaná terapie s epirubicinem 60 nebo 90 mg/m² (převážně s 5-fluorouracilem a cyklofosfamidem).

Pacienti dostávající samotnou chemoterapii (n=157):

- Všichni léčeni pro rakovinu prsu
- Podávaná chemoterapeutická léčba: 43 % monoterapie 120 mg/m² epirubicinu; 33 % kombinovaná terapie 50 mg/m² doxorubicinu (převážně s 5-fluorouracilem a cyklofosfamidem); 24 % kombinovaná terapie 60 nebo 90 mg/m² epirubicinu (převážně s 5-fluorouracilem a cyklofosfamidem).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Další primární malignity

AML byla hlášena méně často u dospělých pacientů s nádorem prsu v postmarketingovém období.

Bezpečnostní profil a maximální tolerovaná dávka

Maximální tolerovaná dávka (MTD) dexrazoxanu, při podání v rámci monoterapie formou krátkodobé infuze každé tři týdny pro kardioprotekci, nebyla specificky studována. Ve studiích s dexrazoxanem, jako cytotoxickou látkou, se ukázalo, že jeho MTD je závislá na dávkování a dávkovacím režimu a kolísá od 3 750 mg/m², pokud jsou krátkodobé infuze podávány rozděleně po 3 dny, do 7 420 mg/m², jestliže je podáván jednou týdně po dobu 4 týdnů. Pro dávku je limitující myelosuprese a abnormální jaterní testy. MTD je nižší u pacientů, kteří byli intenzivně předléčeni chemoterapií a u pacientů s již existující imunopresí (např. AIDS).

Pokud byl dexrazoxan podáván v dávkách blízkých MTD, byly hlášeny následující nežádoucí účinky: neutropenie, trombocytopenie, nauzea, zvracení a zvýšení hodnot jaterních testů. Dalšími toxickými účinky byly malátnost, zvýšená teplota, zvýšená clearance železa a zinku v moči, anemie, abnormální krevní srážlivost, přechodné zvýšení hladin sérových triacylglycerolů a amylázy a přechodný pokles hladiny kalcia v séru.

Pediatrická populace

Zkušenosti s bezpečností u dětí jsou primárně založeny na publikovaných zprávách klinických hodnocení u akutní lymfoblastické leukémie, ne-hodgkinského lymfomu, Hodgkinovy nemoci a osteosarkomu, a na údajích po uvedení přípravku na trh.

U pediatrických pacientů byly v klinických hodnoceních ve skupině dexrazoxanu i kontrolní skupině hlášeny druhé primární malignity, včetně akutní myeloidní leukémie (AML) a myelodysplastického syndromu (MDS). I když byly druhé primární malignity početnější v rameni dexrazoxanu, mezi skupinami nebyl pozorován žádný statistický rozdíl. Kromě toho není dlouhodobý účinek dexrazoxanu v kontextu druhých primárních malignit známý (z dostupných údajů jej nelze určit) (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Známkami a příznaky předávkování jsou pravděpodobně leukopenie, trombocytopenie, nauzea, zvracení, průjem, kožní reakce a alopecie. Specifické antidotum neexistuje. Má být poskytnuta symptomatická léčba.

Péče má zahrnovat profylaxi a léčbu infekcí, sledování bilance tekutin a podporu výživy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ke snížení toxicity protinádorové léčby

ATC kód: V03AF02

Mechanismus účinku

Přesný mechanismus, kterým dexrazoxan účinkuje kardioprotektivně, nebyl plně objasněn, avšak na základě dostupných důkazů se předpokládá následující mechanismus účinku. Kardiotoxicita závislá na dávce, která je pozorovaná během podávání antracyklinu, je způsobena železo-dependentními volnými kyslíkovými radikály indukovanými antracyklinem, které nepříznivě působí na relativně nechráněný srdeční sval. Dexrazoxan, analog EDTA (kyseliny edetové), je hydrolyzován v buňkách srdce na metabolit s otevřeným kruhem ICRF-198. Jak dexrazoxan (ICRF-187), tak i ICRF-198 jsou schopny chelatace kovových iontů. Obecně se předpokládá, že kardioprotekci působí vychytáváním kovových iontů, tím zabraňují tvorbě Fe^{3+} -antracyklinového komplexu z redukovaných kruhů a tvorbě reaktivních radikálů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Údaje z dosud provedených klinických studií naznačují, že kardioprotektivní účinek dexrazoxanu narůstá se zvyšující se kumulativní dávkou antracyklinu.

Dexrazoxan nechrání proti nekardiologickým toxicitám vyvolaným antracykliny.

Většina kontrolovaných klinických studií byla provedena u pacientů s pokročilou rakovinou prsu a používala dávkovací poměr dexrazoxan:doxorubicin 20:1 nebo 10:1. Ve dvou klinických studiích používajících vyšší dávkový poměr (jedna u rakoviny prsu a jedna u malobuněčného karcinomu plic) byla hlášena vyšší úmrtnost ve skupinách léčených dexrazoxanem společně s chemoterapií ve srovnání se skupinami léčenými samostatnou chemoterapií nebo placebem. Poměr dávek byl následně v obou studiích snížen na 10:1 a u pacientů léčených nižším poměrem dávek nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v přežívání. Několik studií používajících vyšší poměr dávek po celou dobu však neuvádí žádný rozdíl v přežívání.

Pediatrická populace

K dispozici jsou pouze omezené údaje o účinnosti u dětí. Vychází hlavně z klinických studií COG (Children's Oncology Group) publikovaných v BL Asselin *et al*: J. Clin. Oncol. 2016 a CL Schwartz *et al* Pediatr. Blood Cancer 2016.

Studie P9404 (BL Asselin *et al*: J. Clin. Oncol. 2016) analyzovala kardioprotektivní účinnost a bezpečnost dexrazoxanu v kombinaci s chemoterapií sestávající z kumulativní dávky doxorubicinu 360 mg/m² v léčbě dětí a dospívajících s nově diagnostikovanou T-buněčnou akutní lymfoblastickou leukémií (T-ALL) nebo lymfoblastickým ne-hodgkinským lymfomem (L-NHL). V období od června 1996 do září 2001 byli pacienti randomizováni do skupiny léčené doxorubicinem s dexrazoxanem (n=273) nebo bez něj (n=264) (poměr dexrazoxan : doxorubicin 10:1). Dexrazoxan byl podáván v bolusové infuzi krátce před jednotlivými dávkami doxorubicinu. Účinky na srdce byly hodnoceny echokardiografickým měřením funkce a struktury levé komory.

Výchozí charakteristiky celé populace klinického hodnocení byly následující: mediánový věk v době stanovení diagnózy 9,2 let, muži (75,8 %), bílá rasa (66 %), T-ALL (67 %). Použitá léčba byla modifikována z protokolu klinického hodnocení DFCI ALL-87-01 s vysokou dávkou methotrexátu nebo bez ní a všichni pacienti podstoupili kraniální ozáření.

U žádného z pacientů nebylo během léčby ani následného sledování nahlášeno srdeční selhání. Z 5 pacientů, u kterých během léčby došlo ke kardiotoxicitě stupně 3 nebo 4, měli 2 arytmie (n=1 ve skupině dexrazoxanu) a ve 3 případech došlo ke snížení frakčního zkrácení LK (všichni byli ve skupině bez léčby dexrazoxanem). Všech 5 pacientů dostalo vysokou dávku methotrexátu a v době rozvoje kardiotoxicity měli závažnou infekci. Všichni pacienti se vyléčili a absolvovali chemoterapii, včetně doxorubicinu. Hladiny cTnT v úvodu i během léčby jsou k dispozici pro 160 pacientů. Pravděpodobnost zvýšeného cTnT byla nižší ve skupině léčené dexrazoxanem (poměr pravděpodobnosti 0,23; 95 % CI, 0,05 až 1,11; p=0,067).

Ve výchozí úrovni byla střední z-skóre frakčního zkrácení LK a poměru tloušťky k rozměru LK v léčebných skupinách podobná. Střední z-skóre pro tloušťku stěny LK ve výchozí úrovni ve skupině léčené dexrazoxanem bylo významně nižší než ve skupině bez léčby dexrazoxanem. Tloušťka stěny LK byla horší po léčbě v léčebné skupině bez dexrazoxanu než ve skupině léčené dexrazoxanem. Po léčbě doxorubicinem byla střední z-skóre nižší než věkové normy pro všechny děti, mezi skupinami se však významně nelišila; střední skóre bylo vždy blíže normě u skupiny léčené dexrazoxanem. Střední z-skóre pro frakční zkrácení levé komory, tloušťku stěny LK a poměr tloušťky a rozměru LK ve třech letech ve skupině dětí léčených dexrazoxanem se významně nelišila od skóre zdravých dětí, zatímco ve skupině neléčené dexrazoxanem zůstala všechna tato z-skóre významně snížena ve srovnání se zdravými dětmi. Z-skóre pro střední frakční zkrácení levé komory, tloušťku stěny a poměr tloušťky k rozměru měřené 3 roky po stanovení diagnózy byla horší ve skupině dostávající samostatný doxorubicin (n=55 na skupinu; p ≤ 0,01 pro všechna srovnání).

5leté přežívání bez příhod (se standardní chybou) se mezi skupinami významně nelišilo: 76,7 % (2,7 %) pro skupinu dexrazoxanu vs. 76,0 % (2,7 %) pro skupinu se samostatným doxorubicinem (p = 0,9) (viz také body 4.2, 4.3, 4.4 a 4.8). Četnost závažných nežádoucích příhod stupně 3 nebo 4 charakteru hematologické toxicity, infekce, příhod postihujících centrální nervový systém a úmrtí v důsledku toxicity byla v obou skupinách podobná.

V nerandomizovaném klinickém hodnocení (P9754, CL Schwartz *et al* *Pediatr. Blood Cancer* 2016) u pacientů s nemetastatickým osteosarkomem (mediánový věk 13 let, rozmezí 3 až 30 let), kde všichni pacienti dostávající doxorubicin (450 až 600 mg/m²) také dostávali dexrazoxan (poměr dexrazoxan:doxorubicin 10:1) (242 pacientů exponovaných alespoň 450 mg/m² doxorubicinu a 101 exponovaných dávce 600 mg/m²), se u 5 pacientů vyskytla dysfunkce levé komory stupně 1 nebo 2, příhoda byla přechodná u 4 z těchto pacientů. U 2 z těchto pacientů byl doxorubicin následně vysazen. Nedošlo k žádné kardiomyopatii stupně 3, 4 nebo 5 (komorová dysfunkce). U jednoho dalšího pacienta se objevila elevace sérového cTnT stupně 3 u dávky doxorubicinu 600 mg/m² bez dokumentované dysfunkce myokardu. Hodnoty frakčního zkrácení levé komory 104 hodnotitelných pacientů byly konvertovány na z-skóre (FSZ) s cílem vyhodnotit změnu srdeční funkce od zařazení. Bylo zjištěno, že se FSZ s postupem času statisticky významně snižovala. Změna dosahovala úrovně $-0,017 \pm 0,0009$ standardizované jednotky (z-skóre 1) za týden (odhadovaná roční změna 0,9 jednotky FSZ). Přiřazení na standardní terapii (450 mg/m² doxorubicinu) nebo její zesílení (600 mg/m² doxorubicinu) nebyly spojeny se změnou FSZ. Stran klinické kardiotoxicity, měření biomarkerů a analýz FSZ, riziko akutní kardiomyopatie bylo u kumulativní dávky 450 mg/m² až 600 mg/m² doxorubicinu nízké (viz také body 4.2, 4.3, 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózní aplikaci odpovídá u pacientů s nádorovým onemocněním sérová kinetika dexrazoxanu otevřenému dvoukompartmentovému modelu s eliminací prvního řádu. Maximální pozorovaná plazmatická koncentrace po 12-15minutové infuzi 1 000 mg/m² je okolo 80 µg/ml s plochou pod křivkou plazmatické koncentrace v závislosti na čase (AUC) 130 ± 27 mg.h/l. Plazmatická koncentrace potom klesá, s průměrnou hodnotou poločasu $2,2 \pm 0,42$ hodiny. U dospělých byla celková clearance dexrazoxanu odhadnuta na $14,4 \pm 2,8$ l/h.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem je $44,0 \pm 3,9$ l za předpokladu, že je dexrazoxan distribuován především do celotělového objemu vody. Vazba dexrazoxanu na proteiny plazmy je nízká (2 %) a dexrazoxan nepřestupuje v klinicky významném množství do cerebrospinálního moku.

Biotransformace a metabolismus

Dexrazoxan a jeho metabolity byly detekovány v plazmě a moči zvířat a lidí.

Eliminace

Vylučování v moči hraje v eliminaci dexrazoxanu důležitou roli. Celkové množství nezměněného dexrazoxanu vyloučeného močí je za normálních okolností 40 %.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatřičtí pacienti

Velice omezené farmakokinetické údaje u dětí ukazují, že i když jsou absolutní hodnoty clearance vyšší, hodnoty normalizované na povrch těla se od dospělých významně neliší.

Starší pacienti

U starších pacientů nebyly provedeny žádné studie s dexrazoxanem. Clearance léčivé látky může být snížena u starších pacientů a u pacientů s nízkou clearance kreatininu.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné studie.

Porucha funkce ledvin

V porovnání se zdravými jedinci (clearance kreatininu (CLCR) > 80 ml/min) byla expozice dvakrát vyšší u pacientů se středně těžkou (CLCR 30 až 50 ml/min) až těžkou (CLCR < 30 ml/min) poruchou funkce ledvin. Z modelování bylo zjištěno, že by mohla být dosažena ekvivalentní expozice (AUC_{0-inf}), pokud by bylo dávkování sníženo o 50 % u pacientů s CLCR nižší než 40 ml/min v porovnání s kontrolními jedinci (CLCR >80 ml/min).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném dávkování

Předklinické údaje naznačují, že při opakovaném podávání dexrazoxanu jsou cílovými orgány tkáň, ve kterých dochází k rychlému dělení buněk: kostní dřev, lymfatická tkáň, varlata a sliznice zažívacího traktu. Podávání dexrazoxanu souviselo s testikulární atrofií u potkanů při intravenózně podávaných dávkách od 25 mg/kg a u psů při dávce 20 mg/kg/týden.

Dávkovací režim dexrazoxanu je primárním faktorem stupně vyvolané tkáňové toxicity. Podání jedné vysoké dávky je tolerováno lépe, než stejná dávka několikrát denně.

Mutagení toxicita

Ve studiích in vitro a in vivo byla prokázána mutagení a genotoxická aktivita dexrazoxanu.

Karcinogenita

Karcinogení potenciál dexrazoxanu nebyl studován. Nicméně dlouhodobé podávání vysokých dávek razoxanu, racemické směsi, ve které dexrazoxan je S (+)-enantiomer, vyvolalo hematopoetické neoplasmy u samic myši, lymfocytické neoplasmy u samic myši a děložní adenokarcinomy u samic potkanů.

Reprodukční toxicita-teratogenita

Dostupné studie na zvířatech obsahují pouze omezené údaje o fertilitě, byly však zjištěny změny testikulární tkáň u potkanů a psů po opakovaném dávkování.

V reprodukčních studiích na zvířatech bylo odhaleno, že razoxan je embryotoxický u myši, potkanů a králíků, a také teratogení u potkanů a myši (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Před otevřením:

250 mg: 2 roky

500 mg: 4 roky

Po rekonstituci a naředění:

Chemická a fyzikální stabilita je prokázána po dobu 8 hodin při 4 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání před jeho použitím na odpovědnosti uživatele a doba uchovávání by neměla být delší než 4 hodiny při teplotě 2 - 8 °C (v chladničce) a přípravek musí být chráněn před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Před otevřením: Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro informaci o uchovávání rekonstituovaného/naředěného přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvičky z hnědého skla typu I obsahující 500 mg (250 mg) prášku, uzavřené brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem typu „flip-off“ s barevným polypropylenovým terčem (500mg lahvičky: bílý terč; 250mg lahvičky: žlutý terč). Přípravek je dále uzavřen v papírové krabičce.

Dodává se v balení s 1x1 nebo 1x4 injekčními lahvičkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Doporučení pro bezpečné zacházení

Při používání přípravku Cyrdanax má předepisující lékař dodržovat národní nebo uznávané předpisy pro zacházení s cytotoxickými látkami. Rekonstituce smí být prováděna pouze vyškolenými pracovníky a v místě určeném pro manipulaci s cytotoxickými látkami. S přípravkem nesmí zacházet těhotné ženy.

Doporučuje se používat rukavice a jiné ochranné oblečení, aby se zabránilo kontaktu s kůží. Při kontaktu dexrazoxanu s kůží byly hlášeny kožní reakce.

Pokud se prášek nebo roztok přípravku Cyrdanax dostane do kontaktu s kůží nebo sliznicí, musí se postižené místo okamžitě důkladně omýt vodou.

Příprava pro intravenózní aplikaci

Rekonstituce přípravku Cyrdanax

Obsah jedné 500mg (250mg) injekční lahvičky musí být rekonstituován přidáním 25 ml (12,5 ml) vody pro injekci. Obsah injekční lahvičky se rozpustí při jemném třepání během několika minut. Výsledný roztok má pH přibližně 1,8. Před aplikací pacientovi musí být tento roztok dále naředěn.

Ředění rekonstituovaného roztoku

Aby se zabránilo riziku tromboflebitidy v místě aplikace, musí být Cyrdanax před infuzí naředěn jedním z roztoků uvedených v tabulce níže. Přednostně mají být použity roztoky s vyšším pH. Konečný objem odpovídá počtu použitých injekčních lahviček přípravku Cyrdanax a množství infuzní tekutiny pro ředění, které může být mezi 12,5 ml a 100 ml na injekční lahvičku.

Tabulka, uvedená níže, sumarizuje konečný objem a přibližné pH rekonstituovaného a naředěného přípravku pro jednu a čtyři injekční lahvičky přípravku Cyrdanax. Minimální a maximální objemy infuzní tekutiny používané pro injekční lahvičku jsou uvedeny níže.

250mg injekční lahvičky: Cyrdanax 20 mg/ml prášek pro infuzní roztok

Infuzní tekutina používaná pro ředění	Objem tekutiny používaný pro ředění 1 rekonstituované injekční lahvičky přípravku	Konečný objem z 1 injekční lahvičky	Konečný objem ze 4 injekčních lahviček	pH (přibližné)
Ringer-laktát	12,5 ml 50 ml	25 ml 62,5 ml	100 ml 250 ml	2,4 3,5
0,16M natrium-laktát*	12,5 ml 50 ml	25 ml 62,5 ml	100 ml 250 ml	2,9 4,6

* Natrium- laktát 11,2 % musí být naředěn s faktorem 6, aby bylo dosaženo koncentrace 0,16M

Obvykle se doporučuje pro naředění použít větší objem (maximum 50 ml dodatečné infúzní tekutiny na 12,5 ml rekonstituovaného přípravku Cyrdanax), aby se zvýšilo pH roztoku. Podle hemodynamického stavu pacienta může být, pokud je to nutné, použit pro naředění menší objem (minimum 12,5 ml dodatečné infuzní tekutiny na 12,5 ml rekonstituovaného přípravku Cyrdanax).

500 mg injekční lahvičky: Cyrdanax 20 mg/ml prášek pro infuzní roztok

Infuzní tekutina používaná pro ředění	Objem tekutiny používaný pro ředění 1 rekonstituované injekční lahvičky přípravku	Konečný objem z 1 injekční lahvičky	Konečný objem ze 4 injekčních lahviček	pH (přibližné)
Ringer-laktát	25 ml 100 ml	50 ml 125 ml	200 ml 500 ml	2,4 3,5
0,16M natrium laktát*	25 ml 100 ml	50 ml 125 ml	200 ml 500 ml	3,9 4,6

* Natrium laktát 11,2% musí být naředěn s faktorem 6, aby bylo dosaženo koncentrace 0,16M

Obvykle se doporučuje pro naředění použít větší objem (maximum 100 ml dodatečné infúzní tekutiny na 25 ml rekonstituovaného přípravku Cyrdanax), aby se zvýšilo pH roztoku. Podle hemodynamického stavu pacienta může být, pokud je to nutné, použit pro naředění menší objem (minimum 25 ml dodatečné infuzní tekutiny na 25 ml rekonstituovaného přípravku Cyrdanax).

Cyrdanax je určen pouze k jednorázovému použití. Rekonstituovaný a následně naředěný přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání před jeho použitím na odpovědnosti uživatele a doba uchovávání by neměla být delší než 4 hodiny při teplotě 2 °C až 8 °C (v chladničce) a přípravek musí být chráněn před světlem.

U parenterálně podávaného léčivého přípravku musí být zkontrolována vizuálně přítomnost částic, kdykoli to roztok a obal dovolují. Cyrdanaxje obvykle okamžitě po rekonstituci bezbarvý až žlutý roztok, ale s časem mohou být pozorovány určité změny zbarvení, které však, pokud je přípravek uchováván podle doporučení, nesignalizují ztrátu účinnosti. Pokud není přípravek okamžitě po rekonstituci bezbarvý až žlutý, doporučuje se přípravek zlikvidovat.

Likvidace

Veškerý nepoužitý roztok nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Likvidaci předmětů použitých k rekonstituci a ředění přípravku Cyrdanax musí být věnována odpovídající pozornost a opatření.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH, Ernst-Melchior-Gasse 20, 1020 Vídeň, Rakousko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

87/507/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 6. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 5. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 7. 2019