

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Cyrdanax 20 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 20 mg Dexrazoxan (als Hydrochlorid).

250 mg-Durchstechflasche: Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Dexrazoxan (als Hydrochlorid) zur Rekonstitution in 12,5 ml Wasser für Injektionszwecke.

500 mg-Durchstechflasche: Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Dexrazoxan (als Hydrochlorid) zur Rekonstitution in 25 ml Wasser für Injektionszwecke.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis cremefarbiges lyophilisiertes Pulver.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Verbeugung von chronischer kumulativer Kardiotoxizität durch Verwendung von Doxorubicin oder Epirubicin bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs, 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 AnwendungDosierung

Cyrdanax 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 Cyrdanax demgemäß mit einer Dosis von 500 mg/m² bzw. 600 mg/m² angewendet werden.

Kinder und Jugendliche
Cyrdanax darf bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 40 ml/min) ist die Dexrazoxan-Dosis um 50 % zu reduzieren.

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

- Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)
- Patienten, die überempfindlich gegen Dexrazoxan sind
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppressive Wirkungen, die sich mit denjenigen der Chemotherapie addieren können, wurden unter Cyrdanax 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 Cyrdanax in der Regel rasch zurück.

Bei höheren Chemotherapie-Dosen, wenn die Cyrdanax-Dosis 1.000 mg/m² übersteigt, kann es zu einem signifikanten Anstieg der Myelosuppression kommen.

Bei Patienten, die mit Cyrdanax behandelt wurden, wurde mitunter eine Leberdysfunktion beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

Kombination von Dexrazoxan mit Chemotherapie:

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 eine weitere primäre Neoplasie führen.

In klinischen Studien wurden weitere primäre Neoplasien, insbesondere akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastisches Syndrom (MDS) bei Kindern mit Hodgkin-Lymphom und akuter lymphoblastischer Leukämie, die Chemotherapie-regime mit mehreren cytotoxischen Substanzen (z.B. Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid) erhielten, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei erwachsenen Patienten mit Brustkrebs wurde nach Markteinführung gelegentlich AML beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

In einigen Studien wurde eine höhere Inzidenz von Todesfällen in den Gruppen beobachtet, die Dexrazoxan plus Chemotherapie erhielten, als bei Patienten, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden. Die Möglichkeit, dass Dexrazoxan zu diesem Ungleichgewicht beigetragen hat, kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Eine signifikante Reduktion der Tumor-Ansprechrates 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. Weil sowohl Dexrazoxan als auch Doxorubicin Topoisomerase-Inhibitoren sind, ist es möglich, dass Dexrazoxan die Anti-Tumor-Wirkung von Doxorubicin beeinflusst. Die Anwendung von Dexrazoxan in Kombination mit einer adjuvanten Brustkrebstherapie oder einer kurativ intendierten Chemotherapie wird daher nicht empfohlen.

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

Nierenfunktionsstörungen

Die Clearance von Dexrazoxan und seinen aktiven Metaboliten kann bei Patienten mit reduzierter Kreatinin-Clearance verringert sein.

Patienten mit Myokardinfarkt

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.

Sexuell aktive Männer

Da Dexrazoxan ein zytotoxisches Mittel ist, sollten sexuell aktive Männer auch weiterhin für mindestens 3 Monate nach Ende der Behandlung mit Dexrazoxan eine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren (siehe Abschnitt 4.6).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cyrdanax 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).

Studien zu Wechselwirkungen mit Dexrazoxan sind begrenzt. Die Wirkungen auf CYP450-Enzyme oder Arzneimittel-Transporter wurden nicht untersucht.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitFrauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Sexuell aktive Männer und Frauen sollten während der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren. Männer sollten die Empfängnisverhütung für mindestens 3 Monate nach Ende der Behand-

lung mit Cyrdanax fortsetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten Daten für die Anwendung von Dexrazoxan bei schwangeren Frauen vor. Tierversuchsstudien zeigten embryotoxische und teratogene Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Cyrdanax sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es liegen keine Tierversuchsstudien 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 sollten Mütter während der Behandlung mit Cyrdanax das Stillen beenden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Auswirkungen von Cyrdanax auf die Fertilität bei Menschen und Tieren wurde nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen 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 Cyrdanax Müdigkeit verspüren.

4.8 Nebenwirkungen

Cyrdanax wird zusammen mit einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie angewendet. Infolgedessen ist der relative Beitrag der Anthrazykline und von Cyrdanax 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 Cyrdanax können additiv zu denen der Chemotherapie sein (siehe Abschnitt 4.4). Es wurde ein erhöhtes Risiko berichtet, an weiteren primären Neoplasien, vor allem AML, zu erkranken.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Tabelle 1 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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Daten aus klinischen Studien

Die rechts stehende Tabelle zeigt unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in kli-

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
Gelegentlich	Febrile Knochenmarksaplasie, 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
Augenerkrankungen	
Häufig	Konjunktivitis
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
Gelegentlich	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
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)
Gelegentlich	Ödem, Durst

nischen Studien beobachtet wurden und die in einem wahrscheinlichen kausalen Zusammenhang mit Dexrazoxan stehen. Diese Daten stammen aus klinischen Studien bei Krebspatienten, bei denen Dexrazoxan 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 Dexrazoxan erhielten (n = 375):

- Von diesen Patienten wurden 76 % wegen Brustkrebs und 24 % wegen verschiedener Krebsarten im fortgeschrittenen Stadium behandelt.
- Behandlung mit Dexrazoxan: 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 % unter 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 Doxorubicin (hauptsächlich 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid); 24 % Kombinationstherapie mit Epirubicin in einer Dosis von 60 oder 90 mg/m² (hauptsächlich 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid).

Weitere primäre Neoplasien

Das Auftreten von sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML)/myelodysplastischem Syndrom (MDS) wurde bei Kindern mit Hodgkin-Lymphom oder akuter lymphoblastischer Leukämie unter Behandlung mit Dexrazoxan in Kombination mit Chemotherapie beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). 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 3.750 mg/m² bei Gabe als Kurzinfusion mit aufgeteilten Dosen über 3 Tage bis 7.420 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 Dexrazoxan-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 Amylasespiegel im Serum sowie einer zeitweiligen Verminderung der Kalziumspiegel im Serum.

4.9 Überdosierung

Zeichen und Symptome einer Überdosierung bestehen vermutlich in Leukopenie, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Hautreaktionen und Alopecie. 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 Sicherung der Ernährung beinhalten.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Entgiftungsmittel für die Behandlung mit Zytostatika

ATC-Code: V03AF02

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 abgefangen und so ein Redox-Cycling des Fe³⁺-Anthrazyklin-Komplexes und die Bildung reaktiver Radikale verhindert werden.

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 durchgeführt. Es wurden die Daten von Erwachsenen, die in 8 kontrollierten, randomisierten klinischen Studien behandelt wurden, ausgewertet: 780 Patienten erhielten Dexrazoxan plus Chemotherapie und 789 erhielten Chemotherapie allein. Der Anteil von Todesfällen

während der Studien war höher bei der Kombination von Dexrazoxan plus Chemotherapie (5,0 %), im Vergleich zu Chemotherapie allein (3,4 %). Die Differenz war statistisch nicht signifikant und es war keine einheitliche Ursache offensichtlich, es lässt sich jedoch nicht ausschließen dass Dexrazoxan dazu beigetragen hat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Verabreichung an Krebspatienten folgt die Serumkinetik von Dexrazoxan im Allgemeinen einem offenen Zweikompartmentenmodell 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 ± 15 mg.h./l. Anschließend sinkt die Plasmakonzentration, wobei die mittlere Halbwertszeit 2,2 ± 1,2 Stunden beträgt. Das scheinbare Verteilungsvolumen liegt bei 44,0 ± 3,9 l, was darauf hindeutet, dass sich Dexrazoxan hauptsächlich im gesamten Körperwasser verteilt. Die totale Körper-Clearance von Dexrazoxan bei Erwachsenen wird auf 14,4 ± 1,6 l/h geschätzt. Dexrazoxan und seine Metaboliten wurden im Plasma und Urin von Tieren und Menschen nachgewiesen. Der Großteil der angewendeten Dosis wird vorwiegend als unveränderte Substanz im Urin eliminiert. Die Ausscheidungsrate von unverändertem Dexrazoxan im Urin bewegt sich insgesamt in einer Größenordnung von 40 %. Die Plasmaproteinbindung von Dexrazoxan ist gering (2 %) und die Substanz dringt nicht in klinisch bedeutendem Ausmaß in die Zerebrospinalflüssigkeit ein. Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit niedriger Kreatinin-Clearance kann die Clearance des aktiven Bestandteils vermindert sein. Es liegen begrenzte Daten zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen chemotherapeutischen Wirkstoffen als Doxorubicin, Epirubicin, Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil und Paclitaxel vor. Mit Älteren und Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion wurden keine Untersuchungen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien weisen darauf hin, dass Dexrazoxan bei Mehrfachgabe primär auf Organe mit rascher Zellteilung abzielt: Knochenmark, Lymphgewebe, Hoden und gastrointestinale Schleimhaut. Das Dosierungsschema von Cyrdanax stellt einen primären Faktor für das Ausmaß der erzeugten Gewebetoxizität dar. Eine hohe Einzeldosis wird besser vertragen als die gleiche Dosis, die in mehreren Einzeldosen täglich verabreicht wird.

Es hat sich gezeigt, dass Dexrazoxan mutagene Aktivität besitzt. Die Karzinogenität von Dexrazoxan wurde nicht untersucht. Die langfristige Gabe hoher Dosen von Razoxan – der racemischen Mischung, deren S-(+)-Enantiomer Dexrazoxan darstellt – wurde allerdings mit der Entwicklung von Zweitmalignomen (vorwiegend akute myeloische Leukämie) in Zusammenhang gebracht. Reproduktionsstudien an Tieren haben ergeben, dass Razoxan bei Mäusen,

Cyrdanax 20 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Pharmaselect

Ratten und Kaninchen embryotoxisch und bei Ratten und Mäusen darüber hinaus teratogen ist, wenngleich das verwendete Dosierungsschema nicht dem beim Menschen angewendeten Dosierungsschema entsprach.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem Öffnen:

500 mg: 4 Jahre

250 mg: 2 Jahre

Nach Rekonstitution und Verdünnung:

Es wurde bei 4 °C eine chemische und physikalische Anbruchsstabilität von 8 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischen Gründen sollte das Produkt sofort verwendet werden, andernfalls liegen Lagerungsbedingungen und -dauer vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders. Die Lösung sollte vor Gebrauch unter Lichtschutz und nicht länger als 4 Stunden bei 2 °C bis 8 °C (im Kühlschrank) aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor dem Öffnen: Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Lagerungsbedingungen des rekonstituierten/verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

500 mg (250 mg) Pulver enthaltende Durchstechflaschen (Braunglas Typ I), die mit einem Gummistopfen aus Brombutyl und einer flip-off Kappe aus Aluminium mit gefärbter Polypropylen-Scheibe (500 mg-Durchstechflaschen: weiße Scheibe; 250 mg-Durchstechflaschen: gelbe Scheibe) verschlossen sind. Das Produkt ist darüber hinaus in einem Umkarton verpackt. Es steht in Packungen zu 1 × 1 und 1 × 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 sichere Handhabung

Verschreibende sollten sich bei der Verwendung von Cyrdanax auf nationale oder anerkannte Leitlinien zur Handhabung von zytotoxischen Wirkstoffen beziehen. Die Rekonstitution sollte nur durch geschultes Personal in einem als zytotoxisch gekennzeichneten Bereich erfolgen. Die Zubereitung sollte nicht durch Schwangere erfolgen.

Zur Vermeidung von Hautkontakt wird das Tragen von Handschuhen und anderer Schutzkleidung empfohlen. Nach Kontakt mit Dexrazoxan wurden Hautreaktionen beobachtet.

Falls Cyrdanax – 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 Cyrdanax

Zur Rekonstitution wird der Inhalt einer Durchstechflasche (500 mg oder 250 mg) in 25 bzw. 12,5 ml Wasser für Injektions-

zwecke gelöst. Der Inhalt der Durchstechflasche löst sich unter leichtem Schütteln innerhalb weniger Minuten auf. Die entstehende Lösung weist einen pH-Wert von etwa 1,8 auf. Diese Lösung ist vor Verabreichung an den Patienten weiter zu verdünnen.

Verdünnung der rekonstituierten Lösung Um das Risiko einer Thrombophlebitis an der Applikationsstelle zu vermindern, sollte Cyrdanax 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 endgültige Volumen ist proportional zur verwendeten Anzahl an Cyrdanax-Durchstechflaschen und der Menge der für die Verdünnung gebrauchten Infusionsflüssigkeit, die sich zwischen 12,5 ml und 100 ml je Durchstechflasche bewegt.

Die Tabellen 2 und 3 fasst das endgültige Volumen und den annähernden pH-Wert des rekonstituierten und verdünnten Produkts für eine bzw. vier Durchstechflaschen Cyrdanax zusammen. Unten angegeben sind die Mindest- und Höchstvolumina der je Durchstechflasche zu verwendenden Infusionsflüssigkeit.

Für eine Erhöhung des pH-Wertes der Lösung wird in der Regel die Verwendung größerer Verdünnungsmittelvolumina empfohlen (maximal 50 ml zusätzliche Infusionsflüssigkeit je 12,5 ml rekonstituiertem Cyrdanax). Falls erforderlich, können auf Grundlage des hämodynamischen Status des Patienten geringere Verdünnungsmittelvolumina verwendet werden (Minimum von 12,5 ml zusätzlicher Infusionsflüssigkeit je 12,5 ml rekonstituiertem Cyrdanax).

Für eine Erhöhung des pH-Wertes der Lösung wird in der Regel die Verwendung größerer Verdünnungsmittelvolumina empfohlen (maximal 100 ml zusätzliche Infusionsflüssigkeit je 25 ml rekonstituiertem Cyrdanax). Falls erforderlich, können auf Grundlage des hämodynamischen Status

Tabelle 2 250 mg-Durchstechflasche Cyrdanax:

Zur Verdünnung verwendete Infusionsflüssigkeit	Volumen der für die Verdünnung von einer Durchstechflasche <i>Cyrdanax</i> verwendeten Flüssigkeit	endgültiges Volumen aus 1 Durchstechflasche	endgültiges Volumen aus 4 Durchstechflaschen	pH-Wert (annähernd)
Ringerlaktat	12,5 ml 50 ml	25 ml 62,5 ml	100 ml 250 ml	2,4 3,5
0,16 M Natriumlaktat*	12,5 ml 50 ml	25 ml 62,5 ml	100 ml 250 ml	3,9 4,6

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

Tabelle 3 500 mg-Durchstechflasche Cyrdanax:

Zur Verdünnung verwendete Infusionsflüssigkeit	Volumen der für die Verdünnung von einer Durchstechflasche <i>Cyrdanax</i> verwendeten Flüssigkeit	endgültiges Volumen aus 1 Durchstechflasche	endgültiges Volumen aus 4 Durchstechflaschen	pH-Wert (annähernd)
Ringerlaktat	25 ml 100 ml	50 ml 125 ml	200 ml 500 ml	2,4 3,5
0,16 M Natriumlaktat*	25 ml 100 ml	50 ml 125 ml	200 ml 500 ml	3,9 4,6

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

des Patienten geringere Verdünnungsmittelvolumina verwendet werden (Minimum von 25 ml zusätzlicher Infusionsflüssigkeit je 25 ml rekonstituiertem Cyrdanax).

Cyrdanax ist ausschließlich für die einmalige Anwendung bestimmt. Das rekonstituierte und anschließend verdünnte Produkt ist für den sofortigen Gebrauch bestimmt, andernfalls liegen Lagerungsbedingungen und -dauer vor der Verwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders. Die Lösung sollte vor Gebrauch unter Lichtschutz und nicht länger als 4 Stunden bei 2 °C bis 8 °C (im Kühlschrank) aufbewahrt werden.

Parenterale Arzneimittel sollten, sofern es die Lösung und das Behältnis zulassen, visuell auf Partikelbildung überprüft werden. Cyrdanax liegt normalerweise direkt nach der Rekonstitution in Form einer farblosen bis hellgelben Flüssigkeit vor, jedoch können im Laufe der Zeit gewisse farbliche Schwankungen beobachtet werden. Sofern das Produkt entsprechend den Empfehlungen gelagert wurde, deuten solche Schwankungen nicht auf einen Wirksamkeitsverlust hin. Es wird jedoch empfohlen, das Produkt zu verwerfen, wenn die Farbe direkt nach der Rekonstitution nicht farblos bis hellgelb ist.

Entsorgung

Nicht verwendete Lösung ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Bei der Entsorgung von Gegenständen, die zur Rekonstitution und Verdünnung von Cyrdanax verwendet wurden, sind angemessene Sorgfalt und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

7. Inhaber der Zulassung

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH, 1020 Wien

8. Zulassungsnummer

75667.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. September 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Mai.2013

10. Stand der Information

03. März 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt