1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cardioxane 500 mg poeder voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met poeder bevat 500 mg dexrazoxaan als dexrazoxaanhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.
Steriel, pyrogeenvrij, wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cardioxane is geïndiceerd bij volwassenen ter preventie van chronische cumulatieve cardiotoxiciteit veroorzaakt door antracyclinegebruik bij patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde borstkanker, die vooraf een cumulatieve dosis van óf 300 mg/m^2 doxorubicine óf 540 mg/m^2 epirubicine toegediend hebben gekregen, indien verdere antracyclinebehandeling vereist is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Cardioxane wordt toegediend middels een korte intraveneuze infusie (15 minuten), ongeveer 30 minuten voorafgaand aan de toediening van antracycline, in een dosis die gelijk is aan 10 keer de doxorubicine-equivalente dosis en 10 keer de epirubicine-equivalente dosis.

Het wordt derhalve aanbevolen om Cardioxane toe te dienen in een dosis van 500 mg/m^2, wanneer het gewoonlijk gebruikte doseringsschema voor doxorubicine van 50 mg/m^2 wordt gebruikt of 600 mg/m^2 wanneer het gewoonlijk gebruikte doseringsschema voor epirubicine van 60 mg/m^2 wordt gebruikt.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Cardioxane bij kinderen van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2.

Nierinsufficiëntie
Bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <40 ml/min), dient de dexrazoxaandosis met 50% verlaagd te worden (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie
De doseringsverhouding kan in stand gehouden worden, d.w.z. dat als de antracyclinedosis verlaagd wordt, de dexrazoxaandosis eveneens verlaagd moet worden.

Wijze van toediening
Intraveneus gebruik.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Cardioxane is gecontra-indiceerd bij kinderen van 0 tot 18 jaar oud die volgens de planning een cumulatieve dosis van minder dan 300 mg/m^2 doxorubicine of een equivalente cumulatieve dosis van een andere antracycline gaan krijgen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Cardioxane is ook gecontra-indiceerd in de volgende omstandigheden:
- Overgevoeligheid voor dexrazoxaan
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Gelijktijdige vaccinatie met gelekoortsvaccin (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myelosuppressie
Er is voor Cardioxane melding gemaakt van myelosuppressieve effecten die naast de effecten van chemotherapie kunnen voorkomen (zie rubriek 4.8). De dalwaarde van de celtelling kan lager zijn bij patiënten behandeld met dexrazoxaan. Hematologische controle is dientengevolge noodzakelijk. Leukopenie en trombocytopenie worden doorgaans snel hersteld na stopzetting van de behandeling met Cardioxane.

Bij hogere doses chemotherapie, wanneer de dosis Cardioxane groter is dan 1000 mg/m^2, kan myelosuppressie aanzienlijk toenemen.

Tweede primaire maligniteiten
Aangezien dexrazoxaan een cytotoxisch middel is, met topoisomerase-II-remmende activiteit, kan een combinatie van dexrazoxaan met chemotherapie leiden tot een verhoogd risico op een tweede primaire maligniteit.

Oncologiepatiënten hebben een verhoogd risico op tweede primaire maligniteiten, ongeacht de behandeling. Patiënten die kankertherapie hebben gehad, hebben ook een verhoogd risico op een tweede primaire maligniteit.

Acute myeloïde leukemie (AML) is soms postmarketing gemeld bij volwassen borstkankerpatiënten (zie rubriek 4.8).

Bij pediatrische patiënten zijn tweede primaire maligniteiten, waaronder acute myeloïde leukemie (AML) en myelodysplastisch syndroom (MDS), gemeld in zowel dexrazoxaangroepen als controlegroepen binnen klinische studies. Hoewel tweede primaire maligniteiten numeriek hoger waren in de dexrazoxaangroep, was er geen statistisch verschil tussen groepen. Over het geheel genomen, zijn de percentages tweede primaire maligniteiten in de beschikbare pediatrische studies in de dexrazoxaangroep vergelijkbaar met de percentages die zijn vastgesteld voor relevante populaties in andere studies (historische gegevens). Het langetermijneffect van dexrazoxaan op tweede primaire maligniteiten is echter niet bekend en kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

In klinische studies zijn tweede primaire maligniteiten, in het bijzonder AML en myelodysplastisch syndroom (MDS), gemeld bij pediatrische patiënten met de ziekte van Hodgkin en acute lymfoblastische leukemie die behandeld werden met chemotherapieregimes waaronder een aantal cytostatica (bijv. etoposide, doxorubicine, cyclofosfamide) (zie rubriek 4.8).

Interferentie met chemotherapie
Aangezien zowel dexrazoxaan als antracyclines topoisomeraseremmers zijn, is gesuggereerd dat op basis van werkingsmechanisme dexrazoxaan mogelijk interfereert met de antitumor werkzaamheid van antracyclines. In de meeste studies bij volwassenen is echter geen significant verschil vastgesteld in responspercentage en totale overleving tussen dexrazoxaan- en controlegroepen. Een significante daling in tumorresponspercentage is gemeld in één onderzoek bij patiënten met gevorderde borstkanker die werden behandeld met doxorubicine en dexrazoxaan ten opzichte van patiënten die

werden behandeld met doxorubicine en placebo. In dit onderzoek werd het responspercentage bij de placebogroep hoog bevonden (60,5%), wat mogelijk een factor is die bijdroeg aan het waargenomen verschil in responspercentage. Ondanks het verschil in responspercentages was er geen significant verschil in tijd tot progressie of totale overleving tussen patiënten die in dit onderzoek waren behandeld met ofwel dexrazoxaan ofwel placebo.

Bij geen enkele pediatrische studie is melding gemaakt van een verschil in oncologische uitkomsten (gebeurtenisvrije overleving) tussen groepen behandeld met dexrazoxaan en groepen behandeld met alleen antracycline.

Patiënten met nierinsufficiëntie
De klaring van dexrazoxaan en de actieve metabolieten ervan kunnen verminderd zijn bij patiënten met verminderde creatinineklaring.

Leverstoornissen
Aangezien leverdysfunctie incidenteel werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Cardioxane (zie rubriek 4.8), wordt aanbevolen om standaard leverfunctietests te laten uitvoeren voor en tijdens de toediening van dexrazoxaan bij patiënten met bekende leverfunctiestoornissen.

Patiënten met hartaandoeningen
Standaard hartbewaking wegens een behandeling met doxorubicine of epirubicine dient voortgezet te worden.

Er zijn geen gegevens beschikbaar die het gebruik van dexrazoxaan ondersteunen bij patiënten die in de afgelopen 12 maanden een myocardinfarct hebben gehad, reeds bestaand hartfalen hebben (inclusief klinisch hartfalen ten gevolge van een behandeling met antracycline), of niet-gecontroleerde angina of een symptomatische hartklepafwijking hebben.

Trombo-embolie
Het gebruik van dexrazoxaan in combinatie met chemotherapie kan een verhoogd risico op trombo-embolieën met zich meebrengen (zie rubriek 4.8).

Vruchtbare vrouwen/Anticonceptie voor mannen en vrouwen
Doordat dexrazoxaan een cytotoxisch middel is, dienen seksueel actieve mannen en vrouwen tijdens de behandeling effectieve anticonceptie te gebruiken. Vrouwen en mannen dienen gedurende minstens 6 maanden na de stopzetting van de behandeling met dexrazoxaan effectieve anticonceptiemethoden te blijven gebruiken (zie rubriek 4.6).

Geriatrische patiënten (65 jaar of ouder)
Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd waarbij de werkzaamheid of veiligheid van dexrazoxaan bij geriatrische patiënten is vergeleken met die bij jongere patiënten. Over het algemeen is echter voorzichtigheid geboden bij de behandeling van oudere patiënten, aangezien deze een groter aantal andere medicinale producten gebruiken en bij hen meer concomitante ziekten en mogelijk een verminderde lever-, nier- of hartfunctie voorkomen.

Anafylactische reacties
Anafylactische reacties waaronder angio-oedeem, huidreacties, bronchospasmen, ademhalingsstoornissen, hypotensie en verlies van bewustzijn zijn waargenomen bij patiënten behandeld met antracyclines en Cardioxane (zie rubriek 4.8). Voorgeschiedenis van allergie voor dexrazoxaan moet vóór de toediening zorgvuldig worden overwogen (zie rubriek 4.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Cardioxane wordt onveranderd uitgescheiden via de nieren en gemetaboliseerd via dihydropyrimidine-amidohydrolase (DHPase) in de lever en nieren naar ‘ring-opened’ metabolieten. Gelijktijdige

toediening van doxorubicine (50 tot 60 mg/ m^2) of epirubicine (60 tot 100 mg/ m^2) had geen significant effect op de farmacokinetica van Cardioxane.

In onderzoeken had Cardioxane geen effect op de farmacokinetiek van doxorubicine. Er zijn beperkte aanwijzingen uit onderzoeken die suggereren dat de epirubicineklaring verhoogd kan worden als dexrazoxaan eerst wordt toegediend. Dit trad op bij hoge doses epirubicine (120-135 mg/m^2).

Cardioxane kan de hematologische toxiciteit verhogen die wordt veroorzaakt door chemotherapie of bestraling; zodoende is tijdens de eerste twee behandelingscycli een zorgvuldige bewaking van hematologische parameters nodig (zie rubriek 4.4).

Cardioxane mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen tijdens infusie.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd:
Gelekoortsvaccin: Risico van dodelijke gegeneraliseerde vaccinatieziekte (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik niet aangeraden:
Andere levende verzwakte vaccins: risico van systemische, mogelijk dodelijke ziekte. Dit risico is verhoogd bij personen die reeds door hun onderliggende ziekte een verminderde immuniteit hebben. Gebruik een geïnactiveerd vaccin indien dit bestaat (poliomyelitis).
Fenytoïne: cytotoxische stoffen kunnen de absorptie van fenytoïne verminderen, wat leidt tot een exacerbatie van convulsies. Dexrazoxaan wordt niet aanbevolen in combinatie met fenytoïne.

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik:
Ciclosporine, tacrolimus: Overmatige immunosuppressie met risico van lymfoproliferatieve ziekte.

Pediatrische patiënten
Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen/Anticonceptie voor mannen en vrouwen
Zowel seksueel actieve mannen als vrouwen dienen tijdens de behandeling effectieve methoden van anticonceptie te gebruiken. Bij vrouwen en mannen dient de anticonceptie gedurende ten minste 6 maanden na stopzetting van de behandeling met Cardioxane te worden voortgezet (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap
Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van dexrazoxaan voor de behandeling van zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft embryotoxische en teratogene effecten aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Cardioxane wordt gebruikt met antracyclinen, waarvan bekend is dat ze cytotoxische, mutagene en embryotoxische eigenschappen hebben. Cardioxane mag niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding
Er is geen dieronderzoek verricht naar de overdracht van het werkzame bestanddeel en/of de metabolieten ervan naar de moedermelk. Het is niet bekend of Cardioxane en/of de metabolieten worden uitgescheiden in moedermelk. Vanwege het potentieel voor ernstige bijwerkingen bij kinderen die zijn blootgesteld aan Cardioxane, is borstvoeding gecontra-indiceerd tijdens de behandeling met Cardioxane (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid
De effecten van Cardioxane op de vruchtbaarheid van mensen is niet onderzocht. Er zijn beperkte gegevens over vruchtbaarheid beschikbaar uit dieronderzoek, maar testiculaire veranderingen werden waargenomen bij ratten en honden na herhaalde doses (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cardioxane heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geadviseerd om voorzichtig te zijn bij het rijden of het bedienen van machines als zij vermoeidheid ervaren tijdens de behandeling met Cardioxane.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van veiligheidsprofiel
Cardioxane wordt toegediend in combinatie met antracycline chemotherapie en als gevolg daarvan kan de relatieve bijdrage van antracycline en Cardioxane op het bijwerkingenprofiel onduidelijk zijn. De meest voorkomende bijwerkingen zijn hematologische en gastro-enterologische reacties, vooral anemie, leukopenie, misselijkheid, braken en stomatitis, evenals asthenie en alopecia. De myelosuppressieve effecten van Cardioxane kunnen de effecten van de chemotherapie versterken (zie rubriek 4.4).

Tabel met lijst van bijwerkingen
De volgende tabel bevat reacties van klinische studies en uit postmarketinggebruik. Als gevolg van het spontane karakter van de postmarketing rapportages, worden dergelijke gebeurtenissen vermeld met de frequentie 'niet bekend' wanneer ze niet reeds geïdentificeerd zijn als bijwerkingen uit klinische studies.

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, de meest voorkomende eerst, gebruikmakend van de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100; <1/10), soms (≥1/1.000; <1/100), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	Infectie, sepsis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Soms	Acute myeloïde leukemie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Anemie, leukopenie
Vaak	Neutropenie, trombocytopenie, febriele neutropenie, granulocytopenie, febriele beenmergaplasie, verlaagd aantal witte bloedlichamen
Soms	Verhoogd aantal eosinofielen, verhoogd aantal neutrofielen, verhoogd aantal bloedplaatjes, verhoogd aantal witte bloedlichamen, verlaagd aantal lymfocyten, verlaagd aantal monocyten
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Anafylactische reactie, hypersensitiviteit
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Anorexie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Paresthesie, duizeligheid, hoofdpijn, perifere neuropathie
Soms	Syncope
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Vertigo, oorinfectie
Hartaandoeningen	
Vaak	Afgenomen ejectiefractie, tachycardie
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Flebitis
Soms	Veneuze trombose, lymfoedeem
Niet bekend	Embolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Dyspneu, hoest, faryngitis, infectie van de luchtwegen

Niet bekend	Longembolie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Misselijkheid, braken, stomatitis
Vaak	Diarree, constipatie, buikpijn, dyspepsie
Soms	Gingivitis, orale candidiasis
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Verhoging van transaminases
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Alopecia
Vaak	Nagelafwijking, erytheem
Soms	Cellulitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Asthenie
Vaak	Mucosa infectie, pyrexie, vermoeidheid, malaise, injectieplaatsreacties (inclusief pijn, zwelling, branderig gevoel, erytheem, pruritus, trombose), oedeem
Soms	Dorst

Gegevens uit klinische studies

De bovenstaande tabel toont de bijwerkingen gemeld in klinische studies die redelijkerwijs een oorzakelijk verband hebben met Cardioxane. Deze gegevens zijn afkomstig uit klinische studies bij patiënten met kanker, waar Cardioxane werd gebruikt in combinatie met op antracycline gebaseerde chemotherapie, en waar in sommige gevallen word gerefereerd naar een controlegroep van patiënten die alleen chemotherapie kregen.

Patiënten die chemotherapie en Cardioxane toegediend kregen (n=375):

- Van deze patiënten werd 76% behandeld voor borstkanker en 24% voor verscheidene andere vergevorderde kankers.
- Behandeling met Cardioxane: een gemiddelde dosis van 1010 mg/m² (mediaan 1000 mg/m²) in combinatie met doxorubicine, en een gemiddelde dosis van 941 mg/m² (mediaan: 997 mg/m²) in combinatie met epirubicine.
- Chemotherapiebehandeling toegediend bij patiënten die werden behandeld voor borstkanker: 45% combinatietherapie met doxorubicine 50 mg/m² (voornamelijk met 5-fluorouracil en cyclofosfamide): 17% met epirubicine alleen; 14% combinatietherapie met epirubicine 60 of 90 mg/m² (voornamelijk met 5-fluorouracil en cyclofosfamide).

Patiënten die alleen chemotherapie toegediend kregen (n=157)

- Alle patiënten werden behandeld voor borstkanker.
- Toegediende chemotherapiebehandeling: 43% enkelvoudige therapie met epirubicine 120 mg/m²; 33% combinatietherapie met 50 mg/m² doxorubicine (voornamelijk met 5-fluorouracil en cyclofosfamide); 24% combinatietherapie met epirubicine 60 of 90 mg/m² (voornamelijk met 5-fluorouracil en cyclofosfamide).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen op geneesmiddel

Tweede primaire maligniteiten

AML is soms postmarketing gerapporteerd bij volwassen borstkankerpatiënten.

Veiligheidsprofiel bij de maximaal getolereerde dosis

De maximaal getolereerde dosis (MTD) dexrazoxaan bij toediening als monotherapie door middel van korte infusie iedere drie weken voor cardioprotectie is niet specifiek onderzocht. In onderzoeken naar dexrazoxaan als cytotoxicum, blijkt de MTD afhankelijk te zijn van de dosis en het doseringsschema, en varieert van 3750 mg/m^2 bij het toedienen van een korte infusie in verdeelde doses over 3 dagen tot 7420 mg/m^2 bij wekelijkse toediening gedurende 4 weken, waarbij myelosuppressie en abnormale leverfunctietests beperkingen van de dosis bewerkstelligen. De MTD is lager bij patiënten die eerder zwaar behandeld zijn met chemotherapie en bij patiënten met een reeds bestaande immuunsuppressie (bijv. aids).

De volgende zijn bijwerkingen die werden gerapporteerd toen Cardioxane werd toegediend in doses die rond de MTD liggen: neutropenie, trombocytopenie, misselijkheid, braken, en verhoging van de leverwaarden. Andere toxische effecten waren malaise, lichte verhoging, verhoogde urineklaring van ijzer en zink, anemie, abnormale bloedstolling, tijdelijke verhoging van het triglyceride- en amylasegehalte in het serum en een tijdelijke verlaging van het calciumgehalte in het serum.

Pediatrische patiënten
De ervaring op het gebied van de veiligheid bij kinderen is voornamelijk gebaseerd op literatuurrapporten van klinische studies bij acute lymfoblastische leukemie, non-Hodgkin-lymfoom, ziekte van Hodgkin en osteosarcoom, en op postmarketinggegevens.

Bij pediatrische patiënten zijn tweede primaire maligniteiten, waaronder acute myeloïde leukemie (AML) en myelodysplastisch syndroom (MDS), gemeld in zowel dexrazoxaangroepen als controlegroepen binnen klinische studies. Hoewel tweede primaire maligniteiten numeriek hoger waren in de dexrazoxaangroepen, was er geen statistisch verschil tussen groepen. Bovendien is het langetermijneffect van dexrazoxaan op secundaire primaire maligniteiten niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

De klachten en verschijnselen van een overdosis bestaan waarschijnlijk uit leukopenie, trombocytopenie, misselijkheid, braken, diarree, huidreacties en alopecia. Er is geen specifiek antidotum en behandeling van de symptomen is daarom aangewezen.

De behandeling dient te bestaan uit profylaxe en behandeling van infecties, vochtregulering en instandhouding van de voeding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: detoxificerende middelen voor antineoplastische behandeling, ATC-code: V03AF02

Werkingsmechanisme
Het precieze mechanisme met behulp waarvan dexrazoxaan zijn cardioprotectieve effect uitoefent, is niet precies bekend. Op basis van de beschikbare gegevens wordt echter het volgende mechanisme voorgesteld: de dosisafhankelijke cardiotoxiciteit die tijdens de toediening van antracycline wordt waargenomen, wordt veroorzaakt door de door antracycline geïnduceerde ijzer-afhankelijke oxidatieve stress van vrije radicalen op de relatief onbeschermde hartspier. Dexrazoxaan, een analoog van EDTA (ethyleendiaminetetra-acetaat), wordt gehydrolyseerd in hartcellen tot het product ICRF-198 met open ring. Zowel dexrazoxaan (ICRF-187) als ICRF-198 zijn in staat om een chelaat te vormen met metaalionen. Het wordt algemeen aangenomen dat deze cardioprotectie geven door metaalionen af te vangen, waardoor wordt verhinderd dat het Fe3+-antracycline-complex een cyclisch redoxverloop krijgt en reactieve radicalen gaat vormen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Het is tot op heden in klinisch onderzoek aangetoond dat dexrazoxaan meer cardioprotectie biedt naarmate de cumulatieve dosis antracycline verhoogd wordt.

Dexrazoxaan beschermt niet tegen niet-cardiale toxiciteiten die door antracyclinen geïnduceerd worden.

Het merendeel van de gecontroleerde klinische onderzoeken is verricht bij patiënten met gevorderde borstkanker waarbij gebruik werd gemaakt van een dosisverhouding van dexrazoxaan op doxorubicine van 20:1 of 10:1. Bij twee klinische onderzoeken waarin gebruikt werd gemaakt van de hogere dosisverhouding (één bij borstkanker en één bij kleincellige longkanker) werd een hoger sterftepercentage gemeld in de groepen behandeld met dexrazoxaan plus chemotherapie ten opzichte van de groepen behandeld met chemotherapie als monotherapie of met placebo. In beide onderzoeken werd de dosisverhouding vervolgens teruggebracht tot 10:1 en werden er geen significante verschillen in overleving gemeld bij patiënten behandeld met de lagere dosisverhouding. Bij een aantal onderzoeken waarin tot het eind aan toe gebruik werd gemaakt van de hogere dosisverhouding is evenwel geen enkel verschil in overleving gemeld.

Pediatrische patiënten:
Er zijn beperkte gegevens over de werkzaamheid bij kinderen. De gegevens zijn hoofdzakelijk afkomstig van studies van de COG (Children's Oncology Group), gepubliceerd in BL Asselin *et al*: J. Clin. Oncol. 2016 en CL Schwartz *et al* Pediatr. Blood Cancer 2016.

In studie P9404 (BL Asselin *et al*: J. Clin. Oncol. 2016) werd de cardioprotectieve werkzaamheid en de veiligheid geëvalueerd van dexrazoxaan toegevoegd aan chemotherapie die bestond uit een cumulatieve dosis doxorubicine van 360 mg/m^2 voor de behandeling van kinderen en adolescenten met nieuw gediagnosticeerde T-cel acute lymfoblastenleukemie (T-ALL) of lymfoblastisch non-Hodgkin-lymfoom (L-NHL). Tussen juni 1996 en september 2001 werden patiënten gerandomiseerd voor het ontvangen van een doxorubicinebehandeling met (n=273) of zonder (n=264) dexrazoxaan (verhouding van dexrazoxaan op doxorubicine van 10:1). Dexrazoxaan werd gegeven als een bolusinfusie onmiddellijk voorafgaand aan iedere dosis doxorubicine. De cardiale effecten werden beoordeeld door middel van echocardiografische metingen van de functie en structuur van het linkerventrikel.

De baselinekenmerken van de totale studiepopulatie waren als volgt: mediane leeftijd bij diagnose 9,2 jaar, mannelijk (75,8%), blank (66%), T-ALL (67%). De gebruikte behandeling was ten opzichte van studieprotocol DFCI ALLE-87-01 gewijzigd met of zonder een hoge dosis methotrexaat, en alle patiënten ontvingen craniale bestraling.

Op geen enkel moment tijdens de behandeling of follow-up werd hartfalen bij patiënten gemeld. Van de vijf patiënten bij wie cardiale toxiciteit graad 3 of 4 optrad tijdens het ontvangen van therapie, hadden er twee patiënten aritmieën (n = 1 in de dexrazoxaangroep) en hadden drie patiënten een afgenomen fractionele verkorting van het linkerventrikel (allen zaten in de groep zonder dexrazoxaan). Alle vijf ontvingen methotrexaat in een hoge dosering en hadden een ernstige infectie op het moment dat de cardiale toxiciteit optrad. Alle patiënten herstelden en maakten de chemotherapie, inclusief doxorubicine, af. Bij zowel baseline als tijdens de behandeling waren er cTnT-spiegels beschikbaar voor 160 patiënten. De waarschijnlijkheid van het hebben van een verhoogde cTnT-spiegel was lager in de dexrazoxaangroep (odds-ratio 0,23; 95% BI, 0,05 tot 1,11; p = 0,067).

Bij baseline waren de gemiddelde Z-scores voor fractionele verkorting van het linkerventrikel en de verhouding tussen dikte en afmeting van het linkerventrikel vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen. De gemiddelde Z-score voor de linkerventrikelwanddikte bij baseline in de met dexrazoxaan behandelde groep was significant lager dan in de groep zonder dexrazoxaan. Na behandeling was de linkerventrikelwanddikte in de groep die niet met dexrazoxaan was behandeld slechter dan bij de groep die wel met dexrazoxaan was behandeld. Na behandeling met doxorubicine waren bij alle kinderen de gemiddelde Z-scores lager dan de op grond van de leeftijd verwachte norm,

maar waren ze niet significant verschillend tussen groepen; de gemiddelde score was bij de dexrazoxaangroep altijd dichter bij normaal. De gemiddelde Z-scores voor de fractionele verkorting van het linkerventrikel, de wanddikte van het linkerventrikel en de verhouding tussen dikte en afmeting van het linkerventrikel waren na drie jaar bij kinderen die met dexrazoxaan behandeld waren niet significant verschillend van de scores bij gezonde kinderen; in de groep zonder dexrazoxaan bleven al deze Z-scores daarentegen significant lager in vergelijking met gezonde kinderen. De gemiddelde Z-scores voor fractionele verkorting, wanddikte en verhouding tussen dikte en afmeting van het linkerventrikel, gemeten 3 jaar na de diagnose, waren slechter bij de groep met alleen doxorubicine (n = 55 per groep; $P \leq 0,01$ bij alle vergelijkingen).

De 5-jaars gebeurtenisvrije overleving (met standaardfout) verschilde niet tussen groepen: 76,7% (2,7%) voor de dexrazoxaangroep versus 76,0% (2,7%) voor de groep met alleen doxorubicine (p = 0,9) (zie ook rubrieken 4.2, 4.3, 4.4 en 4.8). De frequenties van ernstige hematologische toxiciteit graad 3 of 4, infecties, voorvallen met betrekking tot het centrale zenuwstelsel en gevallen van toxische dood waren vergelijkbaar in beide groepen.

In een niet-gerandomiseerde studie (P9754, CL Schwartz *et al* Pediatr. Blood Cancer 2016) bij patiënten met niet-metastatisch osteosarcoom (mediane leeftijd 13 jaar, bereik 3-30 jaar) waarbij alle patiënten die doxorubicine kregen (450-600 mg/m^2) ook dexrazoxaan kregen (verhouding van dexrazoxaan op doxorubicine van 10:1) (242 patiënten blootgesteld aan ten minste 450 mg/m^2 doxorubicine en 101 patiënten blootgesteld aan 600 mg/m^2), trad er linkerventrikeldisfunctie graad 1 of 2 op bij vijf patiënten en was deze disfunctie van voorbijgaande aard bij ten minste vier van deze patiënten. Bij twee van deze patiënten werd doxorubicine vervolgens stopgezet. Er werd geen cardiomyopathie (ventriculaire disfunctie) graad 3, 4 of 5 waargenomen. Eén andere patiënt had in het serum een verhoogde cTnT-spiegel graad 3 bij 600 mg/m^2 doxorubicine zonder gedocumenteerde myocardiale disfunctie. De van 104 evalueerbare patiënten afkomstige waarden op het gebied van de fractionele verkorting van het linkerventrikel werden omgezet naar Z-scores (*Fractional Shortening Z-score*, FSZ) om de veranderingen in hartfunctie sinds het moment van inclusie te beoordelen. Geconstateerd werd dat de FSZ op statistisch significante wijze afnam met het verstrijken van de tijd, waarbij die verandering -0,017 ± 0,009 van een gestandaardiseerde eenheid (Z-score van 1) per week bedroeg (geschatte jaarlijkse verandering van 0,9 FSZ-eenheden). Er was geen relatie tussen enerzijds toewijzing aan standaardtherapie (450 mg/m^2 doxorubicine) of intensivering (600 mg/m^2 doxorubicine) en anderzijds verandering van de FSZ. Qua klinische cardiotoxiciteit, biomarkermetingen en FSZ-analyse, was het risico van acute cardiomyopathie laag, gezien de cumulatieve doses van 450 mg/m^2 tot 600 mg/m^2 doxorubicine (zie ook rubrieken 4.2, 4.3, 4.4 en 4.8).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening aan kankerpatiënten volgt de serumkinetiek van dexrazoxaan over het algemeen een open twee-compartimentenmodel met eerste-orde eliminatie. De maximum plasmaconcentratie die werd waargenomen na een 12-15 minuten durende infusie van 1000 mg/m^2 is ca. 80 µg/ml met een oppervlakte onder de plasma-concentratie-tijdcurve (AUC) van 130 ± 27 mg/uur/l. De plasmaconcentraties verminderden daarna met een gemiddelde halfwaardetijd van 2,2 ± 0,42 uur. De totale lichaamklaring van dexrazoxaan bij volwassenen wordt geschat op 14,4 ± 2,8 l/uur.

Distributie
Het schijnbare distributievolume is 44,0 ± 3,9 l, wat suggereert dat dexrazoxaan voornamelijk in het totale lichaamswater distribueert. Binding aan plasmaproteïne van dexrazoxaan is laag (2%) en het dringt niet in klinisch significante mate in het cerebrospinaal vocht binnen.

Biotransformatie en metabolisme
Cardioxane en zijn metabolieten werden waargenomen in het plasma en de urine van dieren en mensen.

Eliminatie
Uitscheiding via de urine speelt een belangrijke rol bij de eliminatie van dexrazoxaan. De hoeveelheid onveranderde dexrazoxaan die in totaal in de urine wordt uitgescheiden ligt in de orde van 40%.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten
De zeer beperkte farmacokinetische gegevens voor kinderen duiden erop dat de absolute klaringswaarden weliswaar hoger zijn, maar dat de voor lichaamsoppervlak genormaliseerde waarden niet significant verschillen van die bij volwassenen.

Geriatrische patiënten
Er is geen onderzoek uitgevoerd naar dexrazoxaan bij oudere patiënten. De klaring kan minder zijn bij oudere patiënten en patiënten met een lage creatinineklaring.

Leverinsufficiëntie
Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

Nierinsufficiëntie
In vergelijking met normale proefpersonen (creatinineklaring (CLCR) >80 ml/min) was de blootstelling twee keer zo groot bij proefpersonen met matige (CLCR van 30 tot 50 ml/min) tot ernstige (CLCR <30 ml/min) nierinsufficiëntie. Modellering suggereert dat equivalente blootstelling (AUC0-inf) bereikt kan worden als de dosering wordt verlaagd met 50% bij proefpersonen met een CLCR van minder dan 40 ml/min vergeleken met proefpersonen in de controlegroep (CLCR >80 ml/min).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Herhaalde dosis-toxiciteit
Preklinische onderzoeken wijzen erop dat bij herhaalde toediening van dexrazoxaan de primaire doelorganen de organen met een snelle celdeling zijn: beenmerg, lymfoïde weefsel, testes en het slijmvlies van het maag-darmkanaal. Toediening van dexrazoxaan is geassocieerd met testiculaire atrofie bij ratten vanaf intraveneuze dosisniveaus van 25 mg/kg en bij honden op een dosisniveau van 20 mg/kg/per week.

Het doseringsschema voor Cardioxane is een primaire factor in de mate van de geproduceerde weefseltoxiciteit. Een enkele hoge dosis wordt beter verdragen dan dezelfde dosis die verspreid over verscheidene keren per dag wordt toegediend.

Mutageniciteit
In zowel in-vitro als in-vivo onderzoeken is aangetoond dat dexrazoxaan mutagene en genotoxische activiteit bezit.

Carcinogeniciteit
Het carcinogene potentieel van dexrazoxaan is niet onderzocht. Langdurige toediening van hoge doses razoxane, het racemisch mengsel waarvan dexrazoxaan de S (+)-enantiomeer is, wordt echter geassocieerd met de ontwikkeling van hematopoietische neoplasmen bij vrouwelijke muizen, lymfocytische neoplasmen bij vrouwelijke muizen en uteriene adenocarcinomen bij vrouwelijke ratten.

Reproductietoxiciteit/-teratogeniciteit
Er zijn beperkte gegevens over vruchtbaarheid beschikbaar uit dieronderzoek, maar testiculaire veranderingen werden waargenomen bij ratten en honden na herhaalde doses.

Dieronderzoek naar reproductie duidt erop dat razoxane embryotoxisch is bij de muis, rat en het konijn en ook teratogeen is bij de rat en muis (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Voor openen:
3 jaar

Na reconstitutie en verdunnen:
De chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde en vervolgens verdunde Cardioxane is aangetoond gedurende 4 uur bij 25°C.

Vanuit een microbiologisch oogpunt dient gereconstitueerd en vervolgens verdund Cardioxane onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet meteen wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en bewaaromstandigheden voor het bereide product onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker, en mag niet langer dan 4 uur bij 2 tot 8 °C (in de koelkast) met bescherming tegen licht, bewaard worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor openen: bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De injectieflacons (type I bruin glas) bevatten 500 mg poeder en zijn afgesloten met een stop (chloorbutyl rubber) en een dop (aluminium) met een flip-off deel (polypropyleen). Het product is verder verpakt in een buitenverpakking. Het wordt geleverd in verpakkingen van 1 of 4 injectieflacons. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aanbevelingen voor veilige verwerking
De voorschrijvende arts dient bij het gebruik van Cardioxane de nationale of erkende richtlijnen te raadplegen met betrekking tot de hantering van cytotoxische middelen. Reconstitutie dient uitsluitend uitgevoerd te worden in een cytotoxische ruimte door opgeleid personeel.
De bereiding mag niet door zwanger personeel gedaan worden. Om contact met de huid te voorkomen wordt het gebruik van handschoenen en andere beschermende kleding aangeraden. Er is melding gemaakt van huidreacties na aanraking met Cardioxane. Als Cardioxane-poeder of oplossing in aanraking komt met de huid of de slijmvliezen, dient het betrokken gebied grondig met water te worden afgespoeld.

Bereiding voor intraveneuze toediening

Reconstitutie van Cardioxane

Voor reconstitueren dient de inhoud van iedere injectieflacon te worden opgelost in 25 ml water voor injecties. De inhoud van de injectieflacon lost binnen enkele minuten onder voorzichtig schudden op. De resulterende oplossing heeft een pH van ongeveer 1,6. Deze oplossing dient vóór toediening aan de patiënt verder verdund te worden.

Verdunnen van Cardioxane

Om het risico van tromboflebitis op de plaats van injectie te voorkomen, dient Cardioxane vóór infusie verdund te worden met een van de oplossingen die in onderstaande tabel staan vermeld. Er dient bij voorkeur gebruik te worden gemaakt van oplossingen met een hogere pH. Het uiteindelijke volume is evenredig aan het aantal gebruikte injectieflacons Cardioxane en de hoeveelheid infusievloeistof voor verdunning, die tussen 25 ml en 100 ml per injectieflacon kan bedragen.
Onderstaande tabel geeft een overzicht van het uiteindelijke volume en de bij benadering aangegeven pH van gereconstitueerd en verdund product voor één injectieflacon en vier injectieflacons Cardioxane. De minimum- en maximumvolumes van infusievloeistoffen die per injectieflacon moeten worden gebruikt, worden hieronder weergegeven.

Voor verdunning gebruikte infusievloeistof	**Volume van vloeistof die wordt gebruikt voor het verdunnen van 1** injectie**flacon gereconstitueerde Cardioxane**	**Uiteindelijk volume van 1** injectie**flacon**	**Uiteindelijk volume van 4** injectie**flacons**	**pH (bij benadering)**
Ringerlactaat	25 ml 100 ml	50 ml 125 ml	200 ml 500 ml	2,2 3,3
0,16 M natriumlactaat*	25 ml 100 ml	50 ml 125 ml	200 ml 500 ml	2,9 4,2

* Natriumlactaat 11,2% dient te worden verdund met een factor 6 om een concentratie van 0,16 M te verkrijgen

Het gebruik van grotere verdunningsvolumes (met een maximum van 100 ml extra infusievloeistof per 25 ml gereconstitueerde Cardioxane) wordt gewoonlijk aanbevolen om de pH van de oplossing te verhogen. Kleinere verdunningsvolumes (met een minimum van 25 ml extra infusievloeistof per 25 ml gereconstitueerde Cardioxane) kunnen indien nodig, op basis van de hemodynamische status van de patiënt, worden gebruikt.

Cardioxane is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gereconstitueerd en vervolgens verdund product dient onmiddellijk te worden gebruikt, of binnen 4 uur indien opgeslagen tussen 2 en 8 °C.

Parenterale geneesmiddelproducten dienen visueel op de aanwezigheid van vaste deeltjes te worden gecontroleerd, wanneer de oplossing en container dit mogelijk maken. Cardioxane is gewoonlijk onmiddellijk na reconstitutie een kleurloze tot gele oplossing, maar mettertijd kan enige variatie in kleur worden waargenomen; dit duidt niet op verlies van werkzaamheid als het product volgens de aanbevelingen is bewaard. Het verdient echter de aanbeveling het product af te voeren als de kleur onmiddellijk na reconstitutie niet kleurloos tot geel is.

Afvoeren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Afdoende aandacht dient besteed en voorzorgsmaatregelen dienen genomen te worden bij het afvoeren van de artikelen die gebruikt zijn om Cardioxane te reconstitueren en te verdunnen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CNX Therapeutics Ireland Limited
5th Floor Rear,

Connaught House,
1 Burlington Road,
Dublin 4,
Dublin,
Ierland.

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 33196

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 december 2006
Datum van laatste verlenging: 09 oktober 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 1 oktober 2024