

ANHANG III

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND
PACKUNGSBEILAGE**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dexrazoxan-enhaltende Arzneimittel (siehe Anhang I) 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

[ist national auszufüllen]

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

[ist national auszufüllen]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vorbeugung 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 Anwendung

Dosierung

{Name (Phantasiebezeichnung)} 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 {Name (Phantasiebezeichnung)} demgemäß mit einer Dosis von 500 mg/m² bzw. 600 mg/m² angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

{Name (Phantasiebezeichnung)} 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 {Name (Pahnatsiebezeichnung)} 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 {Name (Phantasiebezeichnung)} in der Regel rasch zurück.

Bei höheren Chemotherapie-Dosen, wenn die {Name (Phantasiebezeichnung)}-Dosis 1000 mg/m² übersteigt, kann es zu einem signifikanten Anstieg der Myelosuppression kommen.

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 Chemotherapieregime mit mehreren cytotoxischen Substanzen (z. B. Etoposid, Doxorubizin, 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 Doxorubizin und Dexrazoxan behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die Doxorubizin plus Placebo erhielten. Weil sowohl Dexrazoxan als auch Doxorubizin 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 Clearance von Dexrazoxan und seinen aktiven Metaboliten kann bei Patienten mit reduzierter Kreatinin-Clearance verringert sein.

Bei Patienten, die mit {Name (Phantasiebezeichnung)} 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.

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.

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

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).

Anaphylaktische Reaktionen, einschließlich Angioödem, Hautreaktionen, Bronchospasmus, Luftnot/respiratorische Beschwerden, Hypotonie und Bewusstlosigkeit wurden bei Patienten beobachtet, die mit {Name (Phantasiebezeichnung)} 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

{Name (Phantasiebezeichnung)} 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.

{Name (Phantasiebezeichnung)} sollte während der Infusion nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Sexuell aktive Männer und Frauen sollten während der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren. Männer sollten die Empfängnisverhütung für mindestens 3 Monate nach Ende der Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} 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. {Name (Phantasiebezeichnung)} 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 {Name (Phantasiebezeichnung)} das Stillen beenden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Auswirkungen von {Name (Phantasiebezeichnung)} 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 {Name (Phantasiebezeichnung)} Müdigkeit verspüren.

4.8 Nebenwirkungen

{Name (Phantasiebezeichnung)} wird zusammen mit einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie angewendet. Infolgedessen ist der relative Beitrag der Anthrazykline und von {Name (Phantasiebezeichnung)} 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 {Name (Phantasiebezeichnung)} 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 folgende Tabelle 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).

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

Daten aus klinischen Studien

Die vorangestellte Tabelle zeigt unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden und die in einem wahrscheinlichen kausalen Zusammenhang mit {Name (Phantasiebezeichnung)} stehen. Diese Daten stammen aus klinischen Studien bei Krebspatienten, bei denen {Name (Phantasiebezeichnung)} 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 {Name (Phantasiebezeichnung)} erhielten (n=375):

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

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

- Alle wurden wegen Brustkrebs behandelt.
- Erhaltene Chemotherapie: 43 % Monotherapie mit Epirubicin 120 mg/m²; 33 % Kombinationstherapie mit 50 mg/m² Doxorubicin (hauptsächlich mit 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid); 24 % Kombinationstherapie mit Epirubicin in einer Dosis von 60 oder 90 mg/m² (hauptsächlich mit 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid).

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 3750 mg/m² bei Gabe als Kurzinfusion mit aufgeteilten Dosen über 3 Tage bis 7420 mg/m² bei wöchentlicher Gabe über einen Zeitraum von 4 Wochen, wobei die dosislimitierenden Ereignisse in Myelosuppression und normabweichenden Leberfunktionswerten bestanden hatten. Bei intensiv mit Chemotherapie

vorbehandelten Patienten sowie bei Patienten mit vorbestehender Immunsuppression (z. B. AIDS) ist die MTD niedriger.

Bei Verabreichung von {Name (Phantasiebezeichnung)}-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 in 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 Alopezie. Es existiert kein spezifisches Antidot, und eine symptomatische Behandlung sollte erfolgen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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 zu der Differenz beigetragen hat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Verabreichung an Krebspatienten folgt die Serumkinetik von Dexrazoxan im Allgemeinen einem offenen Zweikompartimentenmodell mit linearer Elimination. Die nach Infusion von 1000 mg/m² über 12–15 Minuten verzeichnete Plasmahöchstkonzentration liegt bei rund 80 µg/ml

mit einer Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve (AUC) von $130 \pm 15 \text{ mg} \cdot \text{h/l}$. Anschließend sinkt die Plasmakonzentration, wobei die mittlere Halbwertszeit $2,2 \pm 1,2$ Stunden beträgt. Das scheinbare Verteilungsvolumen liegt bei $44,0 \pm 3,9 \text{ l}$, was darauf hindeutet, dass sich Dexrazoxan hauptsächlich im gesamten Körperwasser verteilt. Die totale Körper-Clearance von Dexrazoxan bei Erwachsenen wird auf $14,4 \pm 1,6 \text{ l/h}$ geschätzt. {Name (Phantasiebezeichnung)} 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 deuten darauf hin, dass Dexrazoxan bei Mehrfachgabe primär auf Organe mit rascher Zellteilung abzielt: Knochenmark, Lymphgewebe, Hoden und gastrointestinale Schleimhaut. Das Dosierungsschema von {Name (Phantasiebezeichnung)} stellt einen primären Faktor für das Ausmaß der erzeugten Gewebetoxizität dar. Eine hohe Einzeldosis wird besser vertragen als die gleiche Dosis, die in mehreren Einzelgaben täglich verabreicht wird. Es hat sich gezeigt, dass Dexrazoxan mutagene Aktivität besitzt. Die Karzinogenität von Dexrazoxan wurde nicht untersucht. Die langfristige Gabe hoher Dosen von Razoxan — der razemischen 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, 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

[ist national auszufüllen]

6.2 Inkompatibilitäten

[ist national auszufüllen]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[ist national auszufüllen]

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

[ist national auszufüllen]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[ist national auszufüllen]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

[ist national auszufüllen]

7. INHABER DER ZULASSUNG

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

8. ZULASSUNGSNUMMER

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

{Name (Phantasiebezeichnung)} 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Dexrazoxan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor mit der Anwendung dieses Arzneimittels begonnen wird.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist {Name (Phantasiebezeichnung)} und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von {Name (Phantasiebezeichnung)} beachten?
3. Wie ist {Name (Phantasiebezeichnung)} anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist {Name (Phantasiebezeichnung)} aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST {Name (Phantasiebezeichnung)} UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

{Name (Phantasiebezeichnung)} enthält eine Substanz namens Dexrazoxan. Diese Substanz gehört zu einer Gruppe von Medikamenten, die das Herz schützen (kardioprotektive Arzneimittel).

{Name (Phantasiebezeichnung)} wird bei Erwachsenen zur Vorbeugung von Herzschäden angewendet, wenn während einer Brustkrebsbehandlung die Arzneimittel Doxorubicin oder Epirubicin angewendet werden.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON {Name (Phantasiebezeichnung)} BEACHTEN?

{Name (Phantasiebezeichnung)} darf nicht angewendet werden,

- Wenn Sie unter 18 Jahre alt sind
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Dexrazoxan sind
- wenn Sie stillen (siehe auch Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, darf dieses Arzneimittel bei Ihnen nicht angewendet werden.

Informieren Sie Ihren Arzt vor der Anwendung von {Name (Phantasiebezeichnung)},

- wenn Sie Leber- oder Nierenprobleme haben oder hatten
- wenn Sie einen Herzinfarkt, eine Herzleistungsschwäche, Brustschmerzen unklarer Ursache und Probleme mit Ihren Herzklappen haben oder hatten
- wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen (siehe auch „Schwangerschaft und Stillzeit“)
- wenn Sie allergisch gegen Dexrazoxan oder Razoxan sind.

Außerdem sollten Sie Folgendes wissen:

- Ihr Arzt wird möglicherweise vor und während der Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} Untersuchungen durchführen, um die Wirksamkeit der Behandlung und die Funktion einiger Organe – zum Beispiel Herz, Nieren oder Leber – zu überprüfen.
- Ihr Arzt wird möglicherweise während der Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} Blutuntersuchungen durchführen, um die Funktion Ihres Knochenmarks zu kontrollieren. Wenn

- {Name (Phantasiebezeichnung)} kann das Risiko eine Leukämie (Blutkrebs) zu entwickeln erhöhen.
- Frauen, die schwanger werden können und Männer sollten während der Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer sollten die Empfängnisverhütung für mindestens drei Monate nach Ende der Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} fortsetzen (siehe auch „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- Die Kombination von {Name (Phantasiebezeichnung)} mit Ihrer Krebsbehandlung kann zu einem erhöhten Risiko der Bildung von Blutgerinnseln führen.
- **Wenn Ihre Haut mit {Name (Phantasiebezeichnung)} Pulver oder Lösung in Berührung kommt**, teilen Sie dies bitte sofort Ihrem Arzt mit. Sie oder Ihr Arzt sollten die betroffene Körperstelle sofort gründlich mit Wasser spülen.

Bei Anwendung von {Name (Phantasiebezeichnung)} mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft und Stillzeit

- {Name (Phantasiebezeichnung)} wird Ihnen nicht gegeben, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft geplant haben, es sei denn, Ihr Arzt entscheidet, dass dies erforderlich ist.
- Frauen, die schwanger werden können, sollten während der Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Männer sollten während der Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} und für mindestens drei Monate nach Ende der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Stillen Sie nicht, wenn Sie mit {Name (Phantasiebezeichnung)} behandelt werden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

In Zusammenhang mit der Anwendung von {Name (Phantasiebezeichnung)} wurde über Müdigkeit berichtet. Sie dürfen sich daher nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich schläfrig fühlen.

3. WIE IST {Name (Phantasiebezeichnung)} ANZUWENDEN?

Wie {Name (Phantasiebezeichnung)} angewendet wird

Dieses Arzneimittel wird von Ihrem Arzt oder dem Pflegepersonal zubereitet und verabreicht. Die Dosis, die Sie erhalten, wird von Ihrem Arzt bestimmt.

- {Name (Phantasiebezeichnung)} wird über einen Zeitraum von rund 15 Minuten als Tropfinfusion in eine Vene verabreicht.
Die Infusion beginnt etwa 30 Minuten vor Ihrer Krebsbehandlung (Doxorubicin und/oder Epirubicin).

Wenn Sie glauben, dass Sie eine größere Menge {Name (Phantasiebezeichnung)} erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie glauben eine zu große Menge {Name (Phantasiebezeichnung)} erhalten zu haben, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das Pflegepersonal. Möglicherweise treten bei Ihnen einige der in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ aufgelisteten Nebenwirkungen auf.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann auch {Name (Phantasiebezeichnung)} Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Manche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und erfordern eine sofortige ärztliche Behandlung:

Sehr häufig (betrifft mehr als 1 von 10 Patienten):

- Häufige Infektionen, Fieber, Halsentzündung, unerwartete Blutergüsse und Blutungen (Anzeichen von Erkrankungen des Blutes wie z. B. ein Mangel an roten Blutkörperchen, weißen Blutkörperchen oder Blutplättchen und ein niedriger Granulozytenwert. Ihr Blutbild kann sich jedoch nach jedem Behandlungszyklus wieder normalisieren).

Häufig (betrifft weniger als 1 von 10 Patienten):

- Schwellung und Rötung entlang einer Vene

Gelegentlich (betrifft weniger als 1 von 100 Patienten):

- Leukämie (Blutkrebs)
- Plötzlicher Bewußtseinsverlust
- Schwellung und Schmerzen in einer Körperregion, die durch ein Blutgerinnsel in einer Vene verursacht sein könnten
- Gewebeswellung in den Extremitäten

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei sehr wenigen Patienten während der Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} beobachtet:

- Allergische Reaktionen einschließlich Juckreiz, Hautausschlag, Schwellung im Gesicht und im Hals, Keuchen, Atemlosigkeit oder Schwierigkeiten beim Atmen, Bewusstseinsstörungen, niedriger Blutdruck.
- Plötzlich einsetzende Kurzatmigkeit, Abhusten von Blut und Brustschmerzen (Anzeichen eines Blutgerinnsels in der Lunge)

Wenn bei Ihnen eine dieser Nebenwirkungen auftritt, benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder suchen Sie die nächstgelegene Notfallstation einer Klinik auf.

Weitere Nebenwirkungen:

Sehr häufig (betrifft mehr als 1 von 10 Patienten):

- Haarausfall
- Erbrechen, wunde Stellen im Mund, Übelkeit
- Schwäche

Häufig (betrifft weniger als 1 von 10 Patienten):

- Durchfall, Magenschmerzen, Verstopfung, Völlegefühl und Appetitlosigkeit
- Verschlechterung der Herzmuskelfunktion, schneller Herzschlag
- Schmerzen, Rötung und Schwellung der Schleimhaut, die z. B. das Innere der Atemwege oder der Speiseröhre auskleidet
- Nagelveränderungen, zum Beispiel schwarze Verfärbung
- Hautreaktionen wie Schwellung, Rötung, Schmerzen, brennendes Gefühl und Juckreiz an der Injektionsstelle
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen oder Füßen, Schwindel, Kopfschmerzen
- Augenausfluss mit Juckreiz, Rötung und Schwellung
- Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein
- Leichtes Fieber
- Ungewöhnliche Ergebnisse bei Leberfunktionstests

Gelegentlich (betrifft weniger als 1 von 100 Patienten)

- Zunahme von Blutzellen
- Drehschwindel, Ohreninfektion
- Blutungen, weiches oder vergrößertes Zahnfleisch, Mundsoor
- Durst

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, Apotheker oder das Pflegepersonal, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST {Name (Phantasiebezeichnung)} AUFZUBEWAHREN?

[ist national auszufüllen]

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was {Name (Phantasiebezeichnung)} enthält

[ist national auszufüllen]

Wie {Name (Phantasiebezeichnung)} aussieht und Inhalt der Packung

[ist national auszufüllen]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name and address}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}.

[ist national auszufüllen]

INFORMATIONEN FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL

{Name (Phantasiebezeichnung)} 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Dexrazoxan

[ist national auszufüllen]