

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITER, OPGESTELD
DOOR HET EMA**

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van dexrazoxanbevattende geneesmiddelen (zie bijlage I)

Dexrazoxan is via een procedure van wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde en nationale procedures in Europa goedgekeurd voor de preventie van door antracyclinen (doxorubicine of epirubicine) geïnduceerde cardiotoxiciteit.

Tijdens de beoordeling van een periodieke veiligheidsupdate werden er zorgen geuit met betrekking tot een verhoogd risico van secundaire maligne neoplasmen (SMN), in het bijzonder acute myeloïde leukemie (AML)/myelodysplastisch syndroom (MDS) en solide tumoren bij pediatrische patiënten zoals waargenomen in de literatuur vermelde onderzoeken. Bij pediatrische patiënten werd ook een verhoogd risico van beenmergsuppressie en infectie waargenomen. Daarnaast bestonden er zorgen ten aanzien van het potentiële carcinogene/leukemogene risico van dexrazoxan, een bekend cytotoxisch middel met een remmende werking op topo-isomerase-II. Het feit dat klinische proeven van razoxan (een racemisch mengsel van S(+)-dexrazoxan en R(-)-levrazoxan) werden geschorst in verband met veiligheidsproblemen gerelateerd aan AML, droeg bij aan deze bezorgdheid.

De werkzaamheid van dexrazoxan ten aanzien van de preventie van door antracyclinen veroorzaakte cardiotoxiciteit wordt ondersteund door beschikbare gegevens uit klinische proeven. De meeste onderzoeken bij volwassenen zijn uitgevoerd bij borstkankerpatiënten. Met name bleek uit drie open gerandomiseerde, in Europa en de VS uitgevoerde onderzoeken en twee in de VS uitgevoerde placebogecontroleerde onderzoeken dat dexrazoxan significant de incidentie verminderde van cardiovasculaire gebeurtenissen (voornamelijk door een afname van de linkerventrieklejectiefractie – LVEF) bij borstkankerpatiënten die werden behandeld met doxorubicine. Subanalyse van deze onderzoeken liet ook een significante afname zien van het aantal gebeurtenissen van congestief hartfalen (CHF) en een afname in de ernst van de CHF-gebeurtenissen. De rol van dexrazoxan bij de preventie van door epirubicine veroorzaakte cardiotoxiciteit werd eveneens onderzocht, waarbij een afname werd gemeld in de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen (voornamelijk een afname in de LVEF) bij patiënten die werden behandeld met dexrazoxan en epirubicine versus alleen epirubicine.

Dexrazoxan is geïndiceerd in combinatie met antracyclinechemotherapie en het risico van myelosuppressieve effecten kan additief zijn aan dat van chemotherapie, waardoor het risico van het ontstaan van ernstige infecties toeneemt. Afgezien van ernstige infecties zijn andere belangrijke potentiële veiligheidsrisico's onder meer een hogere incidentie van sterfgevallen zoals waargenomen in enkele onderzoeken bij groepen die werden behandeld met dexrazoxan plus chemotherapie versus alleen met chemotherapie behandelde patiënten, en aanwijzingen voor een mogelijke verstoring van de werkzaamheid van antracycline. Ook werd AML als een soms gemelde bijwerking geïdentificeerd.

Na raadpleging van de Wetenschappelijke Adviesgroep (SAG) voor oncologie kwam het CHMP overeen dat de therapeutische indicatie moest worden beperkt tot volwassen patiënten met borstkanker die eerder een cumulatieve dosis van 300 mg/m² doxorubicine of van 540 mg/m² epirubicine toegediend hadden gekregen, wanneer verdere behandeling met een antracycline noodzakelijk is. Het CHMP adviseerde verder dat dexrazoxan niet mag worden gebruikt in combinatie met als curatief bedoelde adjuvante therapie of chemotherapie voor borstkanker. Ook was het CHMP van oordeel dat gezien de waargenomen risico's, waaronder beenmergsuppressie en extreem vroegtijdig overlijden gemeld in Amerikaanse placebogecontroleerde onderzoeken waarin dexrazoxan en doxorubicine werden toegediend in een dosisverhouding van 20:1, een verlaging van de dosis dexrazoxan naar verwachting een gunstig effect zal hebben op dosisgerelateerde veiligheidskwesties. Dit was ook het oordeel van de SAG voor oncologie en het CHMP adviseerde daarom dat de verhouding dexrazoxan:doxorubicine moest worden verlaagd van 20:1 naar 10:1. De dosisverhouding dexrazoxan:epirubicine bleef gehandhaafd op 10:1.

Inzake het gebruik van dexrazoxan bij pediatrische patiënten werden de beschikbare gegevens over de werkzaamheid van dexrazoxan door het CHMP als uitermate beperkt beoordeeld, aangezien er slechts één gerandomiseerd onderzoek van voldoende omvang beschikbaar is met troponine T als

surrogaateindpunt. Hoewel in een eerder verslag een significant effect op de troponine T-spiegels werd waargenomen, was er geen bewijs voor een klinisch voordeel in een bijgewerkte analyse na een gemiddelde follow-upperiode van 5 jaar. In twee grootschalige gerandomiseerde open onderzoeken naar de ziekte van Hodgkin en acute lymfatische leukemie (ALL) op de kinderleeftijd werd bij met dexrazoxan behandelde patiënten ten opzichte van controles een drievoudige toename gemeld van de incidentie van tweede primaire maligniteiten (met name AML en MDS). In het onderzoek bij pediatrie patiënten met de ziekte van Hodgkin werd ten opzichte van controles ook een significant verhoogd risico van andere toxiciteiten gemeld, onder meer neutropenie graad 4, trombocytopenie graad 3/4, sepsis graad 3/4 en pulmonale toxiciteit graad 3/4. Ook werden er aanwijzingen voor een verhoogd risico van solide tumoren waargenomen. Op grond van de beperkte gegevens over de werkzaamheid in deze patiëntenpopulatie en de waargenomen bedenkingen inzake de veiligheid adviseerde het CHMP dat het gebruik bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar gecontra-indiceerd moet zijn.

Het CHMP was van oordeel dat een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) moet worden verspreid met adequate informatie over de aanbevolen veranderingen. Bij wijze van aanvullende risicominimaliserende maatregelen wordt de cyclus voor indiening van periodieke veiligheidsupdates verkort tot één jaar en vindt de monitoring van de effectiviteit van de risicominimaliserende maatregelen plaats door middel van een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, voor dexrazoxanbevattende geneesmiddelen heeft beoordeeld;
- het CHMP alle beschikbare gegevens heeft meegewogen, inclusief de antwoorden van de houders van een handelsvergunning en de conclusie van de SAG voor oncologie;
- het CHMP van oordeel was dat de baten/risicoverhouding van dexrazoxan voor de preventie van door antracyclinen (doxorubicine en epirubicine) geïnduceerde cardiotoxiciteit gunstig blijft voor volwassen patiënten met borstkanker in een gevorderd stadium en/of gemetastaseerde borstkanker die eerder een minimale cumulatieve dosis antracyclinen toegediend hebben gekregen en het CHMP daarom dienovereenkomstig een beperking van de indicatie heeft geadviseerd;
- het CHMP ook adviseerde dat de verhouding dexrazoxan:doxorubicine moest worden verlaagd om op juiste wijze rekening te houden met de waargenomen veiligheidsrisico's, waaronder beenmergsuppressie;
- het CHMP van oordeel was dat het gebruik van dexrazoxan bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar gepaard gaat met tweede primaire maligniteiten en daarom moet worden gecontra-indiceerd;
- het CHMP voorwaarden verbonden aan de handelsvergunning adviseerde, waaronder een Direct Healthcare Professional Communication, de bekorting van de cyclus voor indiening van periodieke veiligheidsupdates tot een jaarlijkse indiening en de monitoring van de effectiviteit van de risicominimaliserende maatregelen door middel van een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing,

heeft het CHMP de wijziging aanbevolen van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen van dexrazoxanbevattende geneesmiddelen (zie bijlage I), waarvoor de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III. Het CHMP adviseert ook voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen zoals uiteengezet in bijlage IV.

BIJLAGE III
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
EN BIJSLUITER

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dexrazoxaan-bevattend geneesmiddel (Zie Bijlage I) 500 mg poeder voor oplossing voor infusie.

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van chronische cumulatieve cardiotoxiciteit veroorzaakt door doxorubicine- of epirubicinegebruik in geavanceerde en/of gemetastaseerde volwassen patiënten met borstkanker, die vooraf een cumulatieve dosis van óf 300 mg/m² doxorubicine óf 540 mg/m² epirubicine toegediend hebben gekregen, indien verdere anthracyclinebehandeling vereist is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

{(Fantasie) naam} wordt toegediend middels een korte intraveneuze infusie (15 minuten), ongeveer 30 minuten voorafgaand aan de toediening van anthracycline, 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 {(Fantasie) naam} toe te dienen in een dosis van 500 mg/m², wanneer het gewoonlijk gebruikte doseringsschema voor doxorubicine van 50 mg/m² wordt gebruikt of 600 mg/m² wanneer het gewoonlijk gebruikte doseringsschema voor epirubicine van 60 mg/m² wordt gebruikt.

Pediatrische patiënten

{(Fantasie) naam} is gecontra-indiceerd bij kinderen en jongvolwassenen tot 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

De doseringsverhouding kan in stand gehouden worden, d.w.z. dat als de anthracyclinedosis 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

- Kinderen en jongvolwassenen tot 18 jaar (zie rubrieken 4.4 en 4.8)
- Patiënten die overgevoelig zijn voor dexrazoxaan
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is voor {(Fantasie) naam} 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 {(Fantasie) naam}.

Bij hogere doses chemotherapie, wanneer de dosis {(Fantasie) naam} groter is dan 1000 mg/m², kan myelosuppressie aanzienlijk toenemen.

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.

In klinische studies zijn tweede primaire maligniteiten, in het bijzonder acute myeloïde leukemie (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).

AML is soms postmarketing gerapporteerd bij volwassen borstkankerpatiënten (zie rubriek 4.8).

In sommige studies is een hogere incidentie van sterfte waargenomen in de groepen behandeld met dexrazoxaan plus chemotherapie in vergelijking met degenen die behandeld werden met chemotherapie alleen. De mogelijkheid dat dexrazoxaan een factor was die bijdroeg aan deze onbalans kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.1).

Een significante daling in tumorrespons is gemeld in één onderzoek bij vergevorderde borstkankerpatiënten die werden behandeld met doxorubicine en dexrazoxaan in vergelijking met patiënten die werden behandeld met doxorubicine en placebo. Aangezien zowel dexrazoxaan en doxorubicine topoisomeraseremmers zijn, is het mogelijk dat dexrazoxaan interfereert met de anti-tumor werkzaamheid van doxorubicine. Gebruik van dexrazoxaan in combinatie met adjuvante borstkankertherapie of curatieve chemotherapie wordt daarom niet aanbevolen.

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

Leverfunctiestoornis werd incidenteel waargenomen bij patiënten behandeld met {(Fantasie) naam} (zie rubriek 4.8).

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 anthracycline), of niet-gecontroleerde angina of een symptomatische hartklepafwijking hebben.

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

Doordat dexrazoxaan een cytotoxisch middel is, dienen seksueel actieve mannen gedurende minstens 3 maanden na de stopzetting van de behandeling met dexrazoxaan een afdoend anticonceptiemiddel te blijven gebruiken (zie rubriek 4.6).

Anafylactische reacties waaronder angio-oedeem, huidreacties, bronchospasmen, ademhalingsstoornissen, hypotensie en verlies van bewustzijn zijn waargenomen bij patiënten behandeld met anthracyclines en {(Fantasie) naam} (zie rubriek 4.8). Voorgeschiedenis van allergie voor dexrazoxaan of razoxaan moet vóór de toediening zorgvuldig worden overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

{(Fantasie) naam} 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).

Er zijn slechts een beperkt aantal interactieonderzoeken met dexrazoxaan verricht. Er is geen onderzoek verricht naar het effect op CYP450-enzymen of geneesmiddelentransporters.

{(Fantasie) naam} mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen tijdens infusie.

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 mannen dient de anticonceptie gedurende ten minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling met {(Fantasie) naam} 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. {(Fantasie) naam} 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 {(Fantasie) naam} en/of de metabolieten worden uitgescheiden in moedermelk. Vanwege het potentieel voor ernstige bijwerkingen bij kinderen die zijn blootgesteld aan {(Fantasie) naam}, dienen moeders te stoppen met het geven van borstvoeding tijdens de behandeling met {(Fantasie) naam} (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

De effecten van {(Fantasie) naam} op de vruchtbaarheid van mens en dier zijn niet onderzocht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en 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 {(Fantasie) naam}.

4.8 Bijwerkingen

{(Fantasie) naam} wordt toegediend in combinatie met anthracycline chemotherapie en als gevolg daarvan kan de relatieve bijdrage van anthracycline en {(Fantasie) naam} 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 {(Fantasie) naam} kunnen de effecten van de chemotherapie

versterken (zie rubriek 4.4). Een verhoogd risico op de ontwikkeling van tweede primaire maligniteiten, vooral AML, is gemeld.

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 ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$; $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), 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
Soms	Febriele beenmergplasie, verhoogd aantal eosinofielen, verhoogd aantal neutrofiliën, verhoogd aantal bloedplaatjes, verhoogd aantal witte bloedlichamen, verlaagd aantal lymfocyten, verlaagd aantal monocysten
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Anafylactische reactie, hypersensitiviteit
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Anorexie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Paresthesie, duizeligheid, hoofdpijn, perifere neuropathie
Soms	Syncope
Oogaandoeningen	
Vaak	Conjunctivitis
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
Soms	Infectie van de luchtwegen
Niet bekend	Longembolie
Maagdarmsstelselaandoeningen	
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
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	

Zeer vaak	Asthenie
Vaak	Mucosa infectie, pyrexie, vermoeidheid, malaise, injectieplaatsreacties (inclusief pijn, zwelling, branderig gevoel, erytheem, pruritus, trombose)
Soms	Oedeem, dorst

Gegevens uit klinische studies

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

Patiënten die chemotherapie en {(Fantasie) naam} toegediend kregen (n=375):

- Van deze patiënten werd 76% behandeld voor borstkanker en 24% voor verscheidene andere vergevorderde kankers.
- Behandeling met {(Fantasie) naam}: 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).

Tweede primaire maligniteiten

Secundaire acute myeloïde leukemie (AML) / myelodysplastisch syndroom (MDS) is waargenomen bij pediatrie patiënten met de ziekte van Hodgkin of acute lymfoblastische leukemie bij behandeling met dexrazoxaan in combinatie met chemotherapie (zie rubriek 4.4). 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 cytotoxikum, blijkt de MTD afhankelijk te zijn van de dosis en het doseringsschema, en varieert van 3750 mg/m² bij het toedienen van een korte infusie in verdeelde doses over 3 dagen tot 7420 mg/m² 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 {(Fantasie) naam} 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.

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

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 anthracycline wordt waargenomen, wordt veroorzaakt door de door anthracycline 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⁺-anthracycline-complex een cyclisch redoxverloop krijgt en reactieve radicalen gaat vormen.

Het is tot op heden in klinisch onderzoek aangetoond dat dexrazoxaan meer cardioprotectie biedt naarmate de cumulatieve dosis anthracycline verhoogd wordt.

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

Het merendeel van de gecontroleerde klinische onderzoeken is verricht bij patiënten met gevorderde borstkanker. Gegevens van volwassenen die in 8 gecontroleerde gerandomiseerde klinische onderzoeken behandeld zijn: 780 patiënten kregen dexrazoxaan plus chemotherapie en 789 kregen alleen chemotherapie. Het sterftepercentage tijdens de studie was hoger voor de combinatie dexrazoxaan plus chemotherapie (5,0%) dan voor chemotherapie alleen (3,4%). Dit verschil was niet statistisch significant en er was geen duidelijk aanwijsbare oorzaak; het kan echter niet worden uitgesloten dat dexrazoxaan aan dit verschil bijdraagt.

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/m² is ca. 80 µg/ml met een oppervlakte onder de plasma-concentratie-tijdcurve (AUC) van 130 ± 15 mg/uur/l. De plasmaconcentraties verminderden daarna met een gemiddelde halfwaardetijd van 2,2 ± 1,2 uur. Het schijnbare distributievolume is 44,0 ± 3,9 l, wat suggereert dat dexrazoxaan voornamelijk in het totale lichaamswater distribueert. De totale lichaamsklaring van dexrazoxaan bij volwassenen wordt geschat op 14,4 ± 1,6 l/uur. {(Fantasie) naam} en zijn metaboliëten werden waargenomen in het plasma en de urine van dieren en mensen. Het merendeel van de toegediende dosis wordt uitgescheiden in urine, voornamelijk als onveranderde dexrazoxaan. De hoeveelheid onveranderde dexrazoxaan die in totaal in de urine wordt uitgescheiden ligt in de orde van 40%. Binding aan plasmaproteïne van dexrazoxaan is laag (2%) en het dringt niet in klinisch significante mate in het cerebrospinaal vocht binnen. Klaring van de werkzame stof kan minder zijn bij oudere patiënten en patiënten met een lage creatinineklaring. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de farmacokinetische interacties met andere chemotherapeutische middelen dan doxorubicine,

epirubicine, cyclofosfamide, 5-fluorouracil en paclitaxel. Er is geen onderzoek uitgevoerd bij ouderen en mensen met lever- of nierfunctiestoornissen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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. Het doseringsschema voor {(Fantasie) naam} 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. Er is aangetoond dat dexrazoxaan mutagene activiteit bezit. 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 secundaire maligne aandoeningen (voornamelijk acute myeloïde leukemie). Dieronderzoek naar reproductietoxiciteit duidt erop dat razoxane embryotoxisch is bij de muis, rat en het konijn en ook teratogeen is bij de rat en muis, zij het dat een ander doseringsschema werd gebruikt vergeleken met het doseringsschema voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

[nationaal te implementeren]

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[nationaal te implementeren]

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

{{(Fantasie) naam} 500 mg poeder voor oplossing voor infusie Dexrazoxaan

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

{{(Fantasie) naam} bevat een bestanddeel dat dexrazoxaan genoemd wordt. Dit bestanddeel behoort tot een groep van geneesmiddelen die het hart beschermen (hartbeschermende geneesmiddelen).

{{(Fantasie) naam} wordt gebruikt om hartbeschadiging te voorkomen wanneer de geneesmiddelen doxorubicine of epirubicine worden gebruikt tijdens de behandeling van borstkanker bij volwassenen.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent jonger dan 18 jaar.
- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.
- U geeft borstvoeding (zie ook rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).

Als een van bovenstaande op u van toepassing is, moet u dit geneesmiddel niet gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Als u lever- of nierproblemen heeft of heeft gehad.
- Als u een hartaanval, hartfalen, ongecontroleerde pijn op de borst of problemen met een hartklep heeft of heeft gehad.
- Als u zwanger bent of van plan bent zwanger te worden (zie ook “Zwangerschap en borstvoeding”).
- Als u allergisch bent voor dexrazoxaan of razoxaan.

U dient zich er ook van bewust te zijn dat:

- Uw arts vóór en tijdens de behandeling met {{(Fantasie) naam} testen kan uitvoeren om te zien hoe goed de behandeling werkt en om de functie van enkele van uw organen, zoals uw hart, nieren of lever te controleren.
- Uw arts gedurende de behandeling met {{(Fantasie) naam} bloedtesten kan uitvoeren om uw beenmergfunctie te controleren. Als u een kankerbehandeling in hoge dosering krijgt (bijv. chemotherapie of bestraling) en u ook behandeld wordt met hoge doses {{(Fantasie) naam}, dan

- {(Fantasie) naam} kan het risico verhogen op het ontwikkelen van leukemie (kanker van witte bloedcellen).
- Tijdens de behandeling met {(Fantasie) naam} vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen effectieve anticonceptie moeten gebruiken. Mannen moeten doorgaan met het gebruik van anticonceptie gedurende minstens drie maanden nadat de behandeling met {(Fantasie) naam} gestopt is (zie ook “Zwangerschap en borstvoeding”).
- De combinatie van {(Fantasie) naam} en uw kankerbehandeling het risico op bloedstolsels kan vergroten.
- **Als {(Fantasie) naam} poeder of oplossing op uw huid komt**, u dan direct uw arts informeert. U of uw arts moet de aangedane plek onmiddellijk grondig met water spoelen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast {(Fantasie) naam} nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Zwangerschap en borstvoeding

- Er zal geen {(Fantasie) naam} aan u gegeven worden als u zwanger bent of van plan bent om zwanger te worden, tenzij uw arts beslist dat het noodzakelijk is.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met {(Fantasie) naam}.
- Mannen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met {(Fantasie) naam} en gedurende minstens drie maanden nadat de behandeling met {(Fantasie) naam} gestopt is.
- Stop met het geven van borstvoeding zolang als u de behandeling met {(Fantasie) naam} krijgt. Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn geen gegevens bekend over de invloed van {(Fantasie) naam} op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

3. HOE WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Hoe wordt dit middel aan u gegeven?

Dit geneesmiddel wordt klaargemaakt en aan u gegeven door uw arts of ander medisch personeel. De dosis die u krijgt wordt bepaald door uw arts.

- {(Fantasie) naam} wordt gegeven als een druppelinfusie in een ader gedurende ongeveer 15 minuten.
Dit zal ongeveer 30 minuten vóór uw kankerbehandeling (doxorubicine en/of epirubicine) starten.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Als er te veel {(Fantasie) naam} aan u is gegeven of als u denkt dat er te veel {(Fantasie) naam} aan u is gegeven, informeer dan direct uw arts of verpleegkundige. U kunt enkele van de bijwerkingen die in rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen” vermeld staan ervaren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan {(Fantasie) naam} bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en hebben onmiddellijk medische zorg nodig:

Zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- Frequentie infecties, koorts, keelpijn, onverwachte blauwe plekken en bloeding (tekenen van bloedafwijkingen, zoals laag aantal rode bloedcellen, laag aantal witte bloedcellen, laag aantal bloedplaatjes en een laag niveau van granulocyten. Uw bloedbeeld kan echter na elke behandelingscyclus terugkeren naar normaal)

Vaak (bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- Zwelling en roodheid van een ader

Soms (bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- Leukemie (bloedkanker)
- Plotseling bewustzijnsverlies
- Zwelling en pijn in een gedeelte van het lichaam wat kan worden veroorzaakt door bloedstolling in een ader

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij zeer weinig patiënten tijdens de behandeling met

{(Fantasie) naam}:

- Allergische reacties waaronder jeuk, huiduitslag, zwelling van het gezicht / de keel, piepende ademhaling, kortademigheid of moeilijke ademhaling, veranderingen in de niveaus van bewustzijn, lage bloeddruk
- Plotselinge kortademigheid, ophoesten van bloed en pijn op de borst (tekenen van een bloedstolsel in de long)

Als u een van bovenstaande bijwerkingen krijgt, informeer dan direct uw arts of ga naar de dichtstbijzijnde Spoedeisende hulp.

Andere bijwerkingen omvatten:

Zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- Haaruitval
- Overgeven, ontsteking van het mondslijmvlies, misselijkheid
- Zwakte

Vaak (bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- Diarree, maagpijn, verstopping, vol gevoel in de maag en verlies van eetlust
- Verminderde functie van de hartspeer, snel kloppen van het hart
- Pijn, roodheid en zwelling van de vochtige bekleding van de inwendige doorgangen zoals de luchtwegen of de slokdarm
- Aandoeningen van de nagels zoals zwart worden
- Bijwerkingen op de injectieplaats (de huid) zoals zwelling, roodheid, pijn, branderig gevoel en jeuk
- Tinteling of gevoelloosheid van de handen of voeten, duizeligheid, hoofdpijn
- Afscheiding uit het oog gepaard gaande met jeuk, roodheid en zwelling
- Vermoeidheid, algeheel gevoel van zich niet goed voelen
- Lichte koorts
- Afwijkende testresultaten van de leverfunctie

Soms (bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- Toename in het aantal rode bloedcellen.
- Draaiduizeligheid, oorinfectie
- Bloeden, gevoeligheid of verdikking van het tandvlees, spruw
- Dorst

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, verpleegster of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

[nationaal te implementeren]

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet {(Fantasie) naam} eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

[nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

[nationaal te implementeren]

INFORMATIE VOOR BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG

{(Fantasie) naam} 500 mg poeder voor oplossing voor infusie
Dexrazoxaan

[nationaal te implementeren]