

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cyrdanax, 20 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml sporządzonego roztworu do infuzji zawiera 20 mg deksrazoksanu (*Dexrazoxanum*) w postaci chlorowodoru.

Fiolka 250 mg zawiera 250 mg deksrazoksanu (w postaci chlorowodoru) do sporządzenia roztworu w 12,5 ml wody do wstrzykiwań.

Fiolka 500 mg zawiera 500 mg deksrazoksanu (w postaci chlorowodoru) do sporządzenia roztworu w 25 ml wody do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały liofilizowany proszek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie przewlekłym powikłaniom kardi toksycznym spowodowanym przez doksorubicynę lub epirubicynę stosowaną u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i (lub) z rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej skumulowaną dawkę doksorubicyny 300 mg/m<sup>2</sup>pc. lub skumulowaną dawkę epirubicyny 540 mg/m<sup>2</sup>pc., gdy konieczne jest dalsze leczenie antracyklinami.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Produkt leczniczy Cyrdanax jest podawany w krótkotrwałym wlewie dożylnym (15-minutowym), na około 30 minut przed podaniem antracyklin, w dawce odpowiadającej 10-krotności dawki doksorubicyny lub 10-krotności dawki epirubicyny.

Zalecane jest podawanie produktu leczniczego Cyrdanax w dawce 500 mg/m<sup>2</sup>pc. podczas, gdy zwykle stosowany schemat dawkowania doksorubicyny wynosi 50 mg/m<sup>2</sup>pc. lub 600 mg/m<sup>2</sup>pc. w powszechnie stosowanym schemacie dawkowania epirubicyny, wynoszącym 60 mg/m<sup>2</sup>pc.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cyrdanax u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 40 ml/min) dawka deksrazoksanu powinna być zmniejszona o 50% (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Należy utrzymać proporcje dawek, np. jeśli dawka antracykliny jest zmniejszona, należy odpowiednio zmniejszyć dawkę deksrazoksanu.

#### Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Cyrdanax jest przeciwwskazany u dzieci w wieku od 0 do 18 lat, u których planowane jest podawanie dawki skumulowanej doksorubicyny mniejszej niż 300 mg/m<sup>2</sup> pc. lub równoważnej dawki skumulowanej innej antracykliny (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Produkt leczniczy Cyrdanax jest również przeciwwskazany w następujących okolicznościach:

- Pacjenci z nadwrażliwością na deksrazoksan.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne stosowanie szczepionek przeciw żółtej febrze (patrz punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Mielosupresja

Istnieją doniesienia o mielosupresyjnym działaniu produktu leczniczego Cyrdanax, które może nasilać podobne działanie wywołane przez chemioterapię (patrz punkt 4.8). Wartość nadiru liczby komórek krwi może być mniejsza u pacjentów leczonych deksrazoksanem. W związku z tym konieczne jest monitorowanie parametrów hematologicznych. Leukopenia i małopłytkowość na ogół ustępują szybko po zakończeniu leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Cyrdanax.

W przypadku wysokich dawek chemioterapii, kiedy dawka produktu leczniczego Cyrdanax przekracza 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., działanie hamujące czynność szpiku może się znacząco nasilić.

#### *Wtórne nowotwory złośliwe*

Ze względu na cytotoksyczne działanie deksrazoksanu polegające na zahamowaniu aktywności topoizomerazy II, jednoczesne przyjmowanie deksrazoksanu i chemioterapii może powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych.

Pacjenci z chorobą nowotworową wykazują zwiększone ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego, niezależnie od leczenia. Pacjenci, którzy otrzymywali leczenie onkologiczne, również wykazują zwiększone ryzyko rozwoju wtórnego nowotworu złośliwego.

Występowanie ostrej białaczki szpikowej (ang. *Acute Myeloid Leukaemia* -AML) zgłaszano niezbyt często u dorosłych pacjentów z rakiem piersi w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży zgłaszano występowanie wtórnych nowotworów złośliwych, w tym ostrej białaczki szpikowej (AML) i zespołu mielodysplastycznego (ang. *Myelodysplastic syndrome* - MDS), zarówno w grupie przyjmującej deksrazoksan jak i w grupie kontrolnej. Mimo, że liczba wtórnych nowotworów złośliwych była wyższa w grupie otrzymującej deksrazoksan, między grupami nie wystąpiła różnica statystyczna. Ogółem w dostępnych badaniach z udziałem dzieci i młodzieży częstość występowania wtórnych nowotworów złośliwych w grupie

przyjmującej deksrazoksan są podobne do częstości określonych dla właściwych populacji w innych badaniach (dane historyczne). Jednak długotrwałe skutki działania deksrazoksanu na rozwój wtórnych nowotworów złośliwych nie są znane i nie mogą być oszacowane na podstawie dostępnych danych. W badaniach klinicznych zgłaszano rozwój wtórnych nowotworów złośliwych, w szczególności ostrej białaczki szpikowej (AML) i zespołu mielodysplastycznego (MDS) u dzieci i młodzieży z chłoniakiem Hodgkina (ziarnicą złośliwą) i ostrą białaczką limfoblastyczną, przyjmujących chemioterapię złożoną z kilku leków o działaniu cytotoksycznym (np. etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid) (patrz punkt 4.8).

#### *Wpływ na chemioterapię*

Ponieważ zarówno deksrazoksan, jak i antracykliny są inhibitorami topoizomerazy, z uwagi na mechanizm działania istnieje prawdopodobieństwo, że deksrazoksan może wpływać na skuteczność leczenia przeciwnowotworowego antracyklinami. Jednak w większości badań przeprowadzonych na dorosłych nie zaobserwowano znaczącej różnicy w częstości odpowiedzi na leczenie i całkowitym czasie przeżycia pomiędzy grupami leczonymi deksrazoksanem i grupami kontrolnymi.

W jednym badaniu z udziałem pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi leczonych doksorubicyną i deksrazoksanem, w porównaniu z pacjentami leczonymi doksorubicyną i placebo, zaobserwowano znaczący spadek w odpowiedzi guza na leczenie. W tym badaniu częstość odpowiedzi na placebo określono jako wysoką (60,5%), co może stanowić czynnik przyczyniający się do wystąpienia zaobserwowanych różnic w odpowiedzi na leczenie. Pomimo różnic w odpowiedzi na leczenie nie zaobserwowano znaczącej różnicy w czasie do progresji choroby ani w całkowitym czasie przeżycia pomiędzy pacjentami, którzy w tym badaniu otrzymywali deksrazoksan lub placebo.

W żadnym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży nie zaobserwowano różnic w wynikach onkologicznych (przeżycie wolne od zdarzeń) pomiędzy grupami leczonymi deksrazoksanem i grupami leczonymi samą antracykliną.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Klirens deksrazoksanu i jego aktywnych metabolitów może być zmniejszony u pacjentów ze zmniejszonym klirensiem kreatyniny (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Cyrdanax (patrz punkt 4.8) obserwowano czasami zaburzenia czynności wątroby, zaleca się rutynowe wykonywanie badań czynności wątroby przed oraz podczas podawania deksrazoksanu pacjentom, z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności serca

Podczas leczenia deksrazoksanem należy kontynuować standardowe monitorowanie czynności serca związane ze stosowaniem doksorubicyny lub epirubicyny.

Nie ma danych pozwalających na stosowanie deksrazoksanu u pacjentów z przebyłym zawałem serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy, z istniejącą wcześniej niewydolnością serca (w tym kliniczną niewydolnością serca wtórną do, lub w następstwie, leczenia antracyklinami), niestabilizowaną dusznicą bolesną lub z objawową zastawkową wadą serca.

#### *Choroba zakrzepowo-zatorowa*

Stosowanie deksrazoksanu w skojarzeniu z chemioterapią, może prowadzić do zwiększenia ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej (patrz punkt 4.8).

#### *Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet*

Ponieważ deksrazoksan jest lekiem cytotoksycznym, mężczyźni i kobiety aktywni seksualnie powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia. Kobiety i mężczyźni powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia deksrazoksanem (patrz punkt 4.6).

*Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 roku życia)*

Brak badań klinicznych porównujących skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania deksrazoksanu u pacjentów w podeszłym wieku, względem młodszych pacjentów. Zasadniczo należy jednak zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na częstsze stosowanie przez nich innych produktów leczniczych, częstsze występowanie współistniejących chorób oraz możliwe osłabienie czynności wątroby, nerek lub serca.

#### Reakcje anafilaktyczne

U pacjentów leczonych deksrazoksanem i antracyklinami obserwowano reakcje anafilaktyczne w tym obrzęk naczynioruchowy, reakcje skórne, skurez oskrzeli, niewydolność oddechową, niedociśnienie tętnicze i utratę świadomości (patrz punkt 4.8). Przed podaniem leków należy wziąć pod uwagę wcześniejsze występowanie reakcji alergicznych na deksrazoksan (patrz punkt 4.3).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Produkt leczniczy Cyrdanax jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki i metabolizowany przez amidohydrolazę dihydropiryminy (DHPaza) w wątrobie oraz nerkach do metabolitów z otwartym pierścieniem. Jednoczesne podawanie doksorubicyny (w dawce od 50 do 60 mg / m<sup>2</sup> pc.) lub epirubicyny (w dawce od 60 do 100 mg / m<sup>2</sup> pc.) nie wykazało znaczącego wpływu na farmakokinetykę produktu leczniczego Cyrdanax.

W badaniach produkt leczniczy Cyrdanax nie miał wpływu na farmakokinetykę doksorubicyny. Istnieją ograniczone dowody uzyskane w czasie badań sugerujące, że klirens epirubicyny może zwiększać się, w przypadku wcześniejszego podania deksrazoksanu, miało to miejsce w przypadku stosowania dużych dawek epirubicyny (w dawce od 120-135 mg / m<sup>2</sup>).

Produkt leczniczy Cyrdanax może spowodować zwiększenie toksyczności hematologicznej wywołanej przez chemioterapię lub radioterapię i dlatego konieczne jest dokładne monitorowanie parametrów hematologicznych podczas dwóch pierwszych cykli leczenia (patrz punkt 4.4).

Nie należy mieszać produktu leczniczego Cyrdanax w jednej infuzji z innymi produktami leczniczymi.

#### Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie:

Szczepionka przeciw żółtej febrze: ryzyko wystąpienia uogólnionego odczynu poszczepiennego zagrażającego zgonem (patrz punkt 4.3).

#### Nie zalecane jednoczesne stosowanie:

Inne szczepionki zawierające żywe, atenuowane drobnoustroje: istnieje ryzyko uogólnionej choroby zagrażającej zgonem. Ryzyko jest zwiększone u osób z upośledzoną odpornością na skutek chorób zasadniczych. Jeżeli to możliwe, należy stosować inaktywowane szczepionki (*poliomyelitis*).

Fenytoina: produkty lecznicze o działaniu cytotoksycznym mogą zmniejszyć wchłanianie fenytoiny i prowadzić do zaostrzenia przebiegu drgawek. Deksrazoksan nie jest zalecany w połączeniu z fenytoiną.

#### Należy starannie rozważyć jednoczesne stosowanie:

Cyklosporyna, takrolimus: silne działanie immunosupresyjne oraz ryzyko choroby limfoproliferacyjnej.

#### Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Zarówno kobiety, jak i mężczyźni w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas leczenia. W przypadku kobiet i mężczyzn antykoncepcję należy kontynuować jeszcze przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Cyrdanax (patrz punkt 4.4).

#### Ciąża

Nie ma odpowiednich danych o stosowaniu deksrazoksanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Nie należy stosować produktu leczniczego Cyrdanax w okresie ciąży, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne.

#### Karmienie piersią

Nie ma badań na zwierzętach odnośnie przenikania substancji czynnej i (lub) jej metabolitów do mleka. Nie wiadomo czy u ludzi deksrazoksan i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Z uwagi na ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych u niemowląt narażonych na działanie produktu leczniczego Cyrdanax, podczas leczenia nim konieczne jest zaprzestanie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

#### Płodność

Nie badano wpływu deksrazoksanu na płodność ludzi i zwierząt.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Cyrdanax wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjenci, u których w trakcie stosowania produktu leczniczego Cyrdanax wystąpi zmęczenie powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Produkt leczniczy Cyrdanax jest stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą o antracykliny, dlatego względny udział antracyklin i produktu leczniczego Cyrdanax w występowaniu działań niepożądanych może być niejasny. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są reakcje hematologiczne i gastroenterologiczne, głównie niedokrwistość, leukopenia, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej oraz osłabienie i łysienie. Działanie mielosupresyjne produktu leczniczego Cyrdanax może występować dodatkowo z działaniami wywołanymi przez chemioterapię (patrz punkt 4.4).

#### Działania niepożądane

W tabeli zamieszczono działania niepożądane zgłaszane w okresie trwania badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Ze względu na spontaniczny charakter zgłoszeń w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, częstość występowania tych zdarzeń określa się jako „nieznana”, jeśli nie zostały one już zgłoszone podczas trwania badań klinicznych.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania (najczęstsze działania wymieniono w pierwszej kolejności) w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### Tabela 1

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Niezbyt często	Zakażenie, posocznica
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Niezbyt często	Ostra białaczka szpikowa

**Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Bardzo często	Niedokrwistość, leukopenia
Często	Neutropenia, małopłytkowość, neutropenia z gorączką, granulocytopenia aplazja szpiku kostnego z gorączką, zmniejszenie liczby białych krwinek
Niezbyt często	Zwiększenie liczby eozynofiliów, zwiększenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby platek krwi, zwiększenie liczby białych krwinek, limfopenia, zmniejszenie liczby monocytów

**Zaburzenia układu immunologicznego**

Nieznana	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość
----------	---------------------------------------

**Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Często	Brak apetytu
--------	--------------

**Zaburzenia układu nerwowego**

Często	Parestezje, zawroty głowy, ból głowy, neuropatia obwodowa
--------	---

Niezbyt często	Omdlenie
----------------	----------

**Zaburzenia oka**

Często	Zapalenie spojówek
--------	--------------------

**Zaburzenia ucha i błędnika**

Niezbyt często	Zawroty głowy, zakażenie ucha
----------------	-------------------------------

**Zaburzenia serca**

Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, tachykardia
--------	--

**Zaburzenia naczyniowe**

Często	Zapalenie żył
--------	---------------

Niezbyt często	Zakrzepica żył, obrzęk limfatyczny
----------------	------------------------------------

Nieznana	Zator
----------	-------

**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Często	Duszności, kaszel, zapalenie gardła
--------	-------------------------------------

Niezbyt często	Zakażenia układu oddechowego
----------------	------------------------------

Nieznana	Zatorowość płucna
----------	-------------------

**Zaburzenia żołądka i jelit**

Bardzo często	Nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej
---------------	--

Często	Biegunka, zaparcie, ból brzucha, niestrawność
--------	---

Niezbyt często	Zapalenie dziąseł, kandydoza jamy ustnej
----------------	--

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
--------	--

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Bardzo często	Wypadanie włosów
---------------	------------------

Często	Zaburzenia paznokci, rumień
--------	-----------------------------

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Bardzo często	Oslabienie
---------------	------------

Często	Zapalenie błony śluzowej, gorączka, uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, uczucie pieczenia, zaczerwienienie, świąd, zakrzepica)
--------	---

Niezbyt często	Obrzęk, pragnienie
----------------	--------------------

Dane pochodzące z badań klinicznych

W powyższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, mające uzasadnione prawdopodobieństwo związku przyczynowo-skutkowego z deksrazoksanem. Dane te pochodzą z badań klinicznych u pacjentów z nowotworami złośliwymi, w których produkt leczniczy Cyrdanax stosowano w skojarzeniu z chemioterapią opartą o antracykliny, a w niektórych przypadkach badania te posiadały grupę kontrolną stosującą chemioterapię jako samodzielne leczenie.

*Pacjenci otrzymujący chemioterapię w skojarzeniu z deksrazoksanem (n = 375):*

- Z tej grupy 76% to pacjenci poddawani leczeniu raka piersi, a 24% z powodu innych zaawansowanych nowotworów.
- Leczenie produktem leczniczym Cyrdanax: średnia dawka 1010 mg/m<sup>2</sup> pc. (mediana: 1000 mg/m<sup>2</sup> pc.) w skojarzeniu z doksorubicyną oraz średnia dawka 941 mg/m<sup>2</sup> pc. (mediana: 997 mg/m<sup>2</sup> pc.) w skojarzeniu z epirubicyną.
- Leczenie z zastosowaniem chemioterapii u pacjentów z rakiem piersi: 45% pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone z doksorubicyną 50 mg/m<sup>2</sup> pc. (głównie z 5-fluorouracyem i cyklofosfamidem); 17% wyłącznie z epirubicyną; 14% leczenie skojarzone z epirubicyną 60 mg/m<sup>2</sup> pc. lub 90 mg/m<sup>2</sup> pc. (głównie z 5-fluorouracyem i cyklofosfamidem).

#### *Pacjenci otrzymujący wyłącznie chemioterapię (n = 157)*

- Wszystkich leczono na raka piersi.
- Zastosowana chemioterapia: 43% pacjentów otrzymywało jedynie epirubicynę 120 mg/m<sup>2</sup>pc.; 33% otrzymywało 50 mg/m<sup>2</sup>pc. doksorubicyny w skojarzeniu głównie z 5-fluorouracyem i cyklofosfamidem; 24% otrzymywało 60 mg/m<sup>2</sup>pc. lub 90 mg/m<sup>2</sup>pc. epirubicyny w skojarzeniu głównie z 5-fluorouracyem i cyklofosfamidem.

#### Opis wybranych działań niepożądanych produktu leczniczego

##### Wtórne nowotwory

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano niezbyt często występowanie AML u dorosłych pacjentów z rakiem piersi.

##### Profil bezpieczeństwa po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki

Nie badano maksymalnej tolerowanej dawki deksrazoksanu (MTD) podawanej w monoterapii w krótkiej infuzji co trzy tygodnie w celu kardioprotekcji. W badaniach cytotoksyczności deksrazoksanu wartość MTD wykazywała zależność od dawki i schematu dawkowania i zmieniała się od 3750 mg/m<sup>2</sup>pc. podczas krótkich infuzji podawanych w podzielonych dawkach w ciągu 3 dni do 7420 mg/m<sup>2</sup>pc. podawanych raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Zahamowanie czynności szpiku i nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby stanowiły o ograniczeniu dawki. Wartość MTD jest mniejsza u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej intensywną chemioterapię oraz u pacjentów z istniejącą wcześniej obniżoną odpornością (np. pacjenci z AIDS).

Działania niepożądane, które występowały po podaniu deksrazoksanu w dawce zbliżonej do MTD: neutropenia, małopłytkowość, nudności, wymioty, zwiększenie wartości parametrów czynnościowych wątroby. Inne objawy toksyczności to złe samopoczucie, niewielka gorączka, zwiększone wydalanie żelaza i cynku z moczem, anemia, zaburzenia krzepnięcia krwi, przemijające zwiększenie stężenia triglicerydów i amylazy w surowicy, przemijające zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

##### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania u dzieci opiera się głównie na zgłoszeniach literaturowych z badań klinicznych nad ostrą białaczką limfoblastyczną, chłoniakiem niezręcznie, chłoniakiem Hodgkina (ziarnicą złośliwą) i kostniakomięsakiem oraz danych ze stosowania produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu.

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, zarówno w grupie otrzymującej deksrazoksan, jak i w grupie kontrolnej, obserwowano występowanie wtórnych nowotworów złośliwych, w tym ostrej białaczki szpikowej (AML) i zespołu mielodysplastycznego (MDS). Mimo że liczba drugich pierwotnych nowotworów była wyższa w grupach deksrazoksanu, między grupami nie wystąpiła różnica statystyczna. Ponadto długotrwałe skutki działania deksrazoksanu na występowanie wtórnych nowotworów złośliwych nie są znane (nie mogą być oszacowane z dostępnych danych) (patrz punkt 4.4).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania to leukopenia, małopłytkowość, nudności, wymioty, biegunka, reakcje skórne i łysienie. Nie istnieje specyficzne antidotum i należy prowadzić leczenie objawowe.

Leczenie powinno obejmować profilaktykę i leczenie zakażeń, utrzymywanie stężenia płynów i podtrzymywanie odżywiania.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki osłaniające stosowane w chemioterapii przeciwnowotworowej  
Kod ATC: V03A F02

#### Mechanizm działania

Dokładny mechanizm kardioprotekcyjnego działania deksrazoskanu nie został całkowicie poznany, jednak na podstawie dostępnych danych zakłada się, że jest on taki jak opisano poniżej.

Zależna od dawki kardiotoksyczność antracyklin obserwowana podczas ich podawania, jest wynikiem stresu oksydacyjnego zależnych od żelaza wolnych rodników, powstających w wyniku działania antracyklin, na nieosłonięty mięsień sercowy. Deksrazoksan, analog EDTA (kwasu etylenodiaminotetraoctowego), jest hydrolizowany w komórkach serca do związku ICRF-198 z otwartym pierścieniem. Zarówno deksrazoksan (ICRF-187) jak i ICRF-198 mogą tworzyć kompleksy chelatowe z jonami metali. Powszechnie uważa się, że mogą one działać ochronnie na serce poprzez usuwanie jonów metali zapobiegając w ten sposób cyklowi utleniania i redukcji kompleksów Fe<sup>3+</sup>- antracykliny i powstawaniu reaktywnych rodników.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych wskazują, że kardioprotekcyjne działanie deksrazoskanu jest tym większe, im większa jest dawka kumulacyjna antracyklin.

Deksrazoksan nie chroni przed innymi niż kardiotoksyczne działaniami niepożądanymi antracyklin.

Większość kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzono z udziałem pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i zastosowano stosunek dawki deksrazoskanu do doksorubicyny wynoszący 20:1 lub 10:1. W dwóch badaniach klinicznych, w których zastosowano wyższy stosunek dawki (jeden u pacjentów z rakiem piersi, a drugi u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca) obserwowano wyższy wskaźnik umieralności dla grup leczonych deksrazoksanem i przyjmujących chemioterapię, w porównaniu z grupami przyjmującymi tylko chemioterapię lub placebo. Stosunek



dawk został następnie zmniejszony do 10:1 w obu badaniach i nie zgłaszano istotnych różnic w czasie przeżycia u pacjentów leczonych niższym stosunkiem dawek. Jednak w wielu badaniach, w których zastosowano wyższy stosunek dawek, nie obserwowano różnic w czasie przeżycia.

### Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności u dzieci. Dane pochodzą głównie z badań grupy COG (Children's Oncology Group) opublikowanych w artykule BL Asselin i wsp. J. Clin. Oncol. 2016 oraz w artykule CL Schwartz i wsp. Pediatr. Blood Cancer 2016.

Badanie P9404 (BL Asselin *i in.*: J. Clin. Oncol. 2016) oceniało skuteczność kardioprotekcyjną oraz bezpieczeństwo deksrazoksanu podawanego wraz z chemioterapią obejmującą skumulowaną dawkę doksorubicyny 360 mg/m<sup>2</sup> w leczeniu dzieci i młodzieży krótko po zdiagnozowaniu ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej (T-ALL) lub limfoblastycznego chłoniaka niezrębnego (L-NHL). W okresie od czerwca 1996 roku do września 2001 roku pacjentów przydzielano losowo do grup otrzymujących doksorubicynę bez deksrazoksanu (n=273) lub z deksrazoksanem (n=264) (proporcja deksrazoksanu i doksorubicyny 10:1). Deksrazoksan był podawany w postaci szybkiego wlewu bezpośrednio przed podaniem każdej z dawek doksorubicyny. Skutki działania na układ krążenia oceniano dokonując pomiarów echokardiograficznych czynności i struktury lewej komory.

W punkcie początkowy cechy charakteryzujące całą badaną populację były następujące: średnia wieku w momencie diagnozy 9,2 roku, płeć męska (75,8%), rasa biała (66%), z T-ALL (67%). Zastosowano leczenie na podstawie zmodyfikowanego protokołu badania DFCI ALL-87-01 z podaniem metotreksatu w wysokich dawkach lub bez metotreksatu. Wszystkich pacjentów poddano również napromienianiu czaszki.

Podczas badania oraz w okresie obserwacji badania nie zaobserwowano u pacjentów niewydolności serca. Spośród pięciu pacjentów, u których w trakcie podawania leczenia wystąpiły objawy toksyczności 3. lub 4. stopnia ze strony układu krążenia, u dwóch osób zaobserwowano arytmie (n=1 w grupie stosującej deksrazoksan), a u 3 zmniejszenie frakcji skracania lewej komory (wszystkie te osoby należały do grupy, której nie podawano deksrazoksanu). Wszystkim pięciu osobom podano wysokie dawki metotreksatu i u wszystkich objawom ze strony układu krążenia świadczącym o toksyczności towarzyszyły poważne infekcje. U wszystkich pacjentów dolegliwości ustąpiły i otrzymali oni wszystkie dawki chemioterapii, w tym doksorubicynę. Dla 160 pacjentów odnotowano stężenia troponiny sercowej (cTnT) przed leczeniem i w jego trakcie. Prawdopodobieństwo wystąpienia podwyższonych stężeń cTnT było mniejsze w grupie deksrazoksanu (iloraz szans, 0,23; 95% CI, 0,05 do 1,11; p = 0,067).

W punkcie wyjściowym średnie wyniki z frakcji skracania lewej komory oraz stosunek grubości lewej komory do jej wymiarów były podobne we wszystkich grupach poddawanych leczeniu. Średnia wartość wyniku z dla grubości ściany lewej komory w punkcie wyjściowym w grupie leczonej deksrazoksanem była istotnie niższa niż w grupie nieleczonej deksrazoksanem. Grubość ściany lewej komory była gorsza po okresie leczenia w grupie nieleczonej deksrazoksanem niż w grupie nim leczonej. Po podaniu doksorubicyny średnie wyniki z były niższe niż oczekiwane normy wiekowe u wszystkich dzieci, ale nie występowały istotne różnice pomiędzy grupami. Średni wynik był zawsze zbliżony do normalnego w grupie leczonej deksrazoksanem. Średnie wyniki z frakcji skracania lewej komory, grubości ściany lewej komory oraz stosunku grubości lewej komory do jej wymiarów u dzieci leczonych deksrazoksanem mierzone po trzech latach nie różniły się istotnie od wyników u dzieci zdrowych. Natomiast w grupie nieleczonej deksrazoksanem wyniki te utrzymywały się na poziomie niższym niż u dzieci zdrowych. Średnie wartości z frakcji skracania, grubości ściany oraz stosunku grubości do wymiarów lewej komory mierzone 3 lata po postawieniu diagnozy były gorsze w grupie leczonej tylko doksorubicyną (n = 55 na grupę, P ≤ 0,01 dla wszystkich porównań).

Nie występowały różnice w grupach w zakresie 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (z błędem standardowym): 76,7% (2,7%) w grupie leczonej deksrazoksanem w porównaniu do 76,0% (2,7%) w grupie leczonej tylko doksorubicyną (p=0,9) (patrz także punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8). Częstość

występowania poważnej toksyczności hematologicznej 3. lub 4. stopnia, infekcji, zdarzeń z ośrodkowym układem nerwowym oraz śmierci spowodowanej toksycznością była podobna w obydwu grupach.

W badaniu nierandomizowanym (P9754, CL Schwartz *i in.*, Pediatric Blood Cancer 2016) z udziałem pacjentów z kostniakomięsakiem bez przerzutów (średnia wieku 13 lat, zakres 3–30 lat), w którym wszyscy pacjenci otrzymujący doksorubicynę (450–600 mg/m<sup>2</sup>) przyjmowali również deksrazoksan (proporcja deksrazoksanu i doksorubicyny — 10:1) (242 pacjentów wystawionych na działanie doksorubicyny w dawce co najmniej 450 mg/ m<sup>2</sup> oraz 101 pacjentów — w dawce 600 mg/ m<sup>2</sup>) u 5 pacjentów wystąpiły zaburzenia pracy lewej komory 1. lub 2. stopnia, przy czym u co najmniej 4 z tych osób były to zaburzenia przejściowe. U dwóch z tych pacjentów przerwano następnie podawanie doksorubicyny. Nie zaobserwowano kardiomiopatii 3., 4. ani 5. stopnia (zaburzenia pracy komór). Ponadto u jednego pacjenta, u którego nie występowały udokumentowane zaburzenia pracy mięśnia sercowego, zaobserwowano podwyższenie poziomu cTnT w osoczu 3. stopnia zaawansowania przy dawce doksorubicyny wynoszącej 600 mg/ m<sup>2</sup>. Wartości frakcji skracania lewej komory uzyskane od 104 pacjentów, których można było poddać ocenie, przekonwertowano do postaci wyników z (FSZ) w celu przeanalizowania zmiany w czynności serca od czasu zakwalifikowania do badania. Zaobserwowano, że wartość FSZ ulegała zmniejszeniu w sposób istotny statystycznie wraz z upływem czasu, przy czym zmiana ta wynosiła  $-0,017 \pm 0,009$  jednostki standaryzowanej (wynik z wynoszący 1) tygodniowo (szacowana roczna zmiana wynosząca 0,9 jednostki FSZ). Przypisanie do grupy leczenia standardowego (450 mg/ m<sup>2</sup> doksorubicyny) bądź intensywnego (600 mg/ m<sup>2</sup> doksorubicyny) nie miało wpływu na zmianę wartości FSZ. W odniesieniu do kardiotoxyczności, pomiarów biomarkerów i analizy wartości FSZ ryzyko wystąpienia ostrej kardiomiopatii było niskie, biorąc pod uwagę skumulowane dawki doksorubicyny od 450 mg/m<sup>2</sup> do 600 mg/m<sup>2</sup> (patrz także punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kinetyka deksrazoksanu w surowicy po podaniu dożylnym pacjentom z nowotworem przebiega według otwartego modelu dwukompartamentowego z eliminacją przebiegającą jako proces pierwszego rzędu. Maksymalne stężenie w osoczu po 12 – 15 minutowej infuzji 1000 mg/m<sup>2</sup>pc. wynosi około 80 µg/ml, a pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) -  $130 \pm 27$  mg.h./l. Stężenie w osoczu zmniejsza się następnie ze średnim okresem półtrwania wynoszącym  $2,2 \pm 0,42$  godziny. Całkowity klirens deksrazoksanu u dorosłych wynosi  $14,4 \pm 2,8$  l/h.

### *Dystrybucja*

Objętość dystrybucji wynosi  $44,0 \pm 3,9$  l, co wskazuje, że dystrybucja deksrazoksanu następuje głównie do płynów ustrojowych. Deksrazoksan wiąże się z białkami osocza w niewielkim stopniu (2%) i nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego w klinicznie istotnych ilościach.

### *Biotransformacja i metabolizm*

Produkt leczniczy Cyrdanax oraz jego metabolity wykrywano w osoczu i moczu zwierząt i człowieka.

### *Eliminacja*

Wydalenie wraz z moczem odgrywa ważną rolę w eliminacji deksrazoksanu. Całkowita ilość deksrazoksanu wydalanego wraz z moczem w postaci niezmiennionej to wielkość rzędu 40%.

### Populacje specjalne

#### *Dzieci i młodzież*

Ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania u dzieci wskazują, że chociaż wartości bezwzględne klirensu są wyższe, wartości znormalizowane względem powierzchni ciała nie różnią się istotnie od wartości u dorosłych.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania deksrazoksanu u osób w podeszłym wieku. Klirens substancji czynnej może być zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z małym klirensiem kreatyniny.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań wśród pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W porównaniu ze zdrowymi pacjentami (klirens kreatyniny (CLCR) > 80 ml / min) ekspozycja była 2 krotnie większa u osób z umiarkowaną (CLCR od 30 do 50 ml / min) do ciężkiej niewydolnością nerek (CLCR < 30 ml / min). Modelowanie wskazywało, że równoważną ekspozycję ( $AUC_{0-inf}$ ) można osiągnąć, jeśli dawkowanie zmniejszy się o 50% u pacjentów, których CLCR wynosi mniej niż 40 ml / min w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej (CLCR > 80 ml / min).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania przedkliniczne wskazują, że po wielokrotnym podaniu dawek deksrazoksanu docelowymi narządami są te, w których zachodzą szybkie podziały komórek: szpik kostny, tkanka limfatyczna, jądra i błona śluzowa przewodu pokarmowego. Stosowanie deksrazoksanu było związane z atrofią jąder u szczurów, począwszy od poziomu dożylnego 25 mg / kg i w dawce 20 mg / kg / tydzień u psów.

Stopień toksycznego działania na tkanki zależy głównie od schematu dawkowania produktu leczniczego Cyrdanax. Pojedyncza duża dawka jest lepiej tolerowana niż taka sama dawka podzielona na kilka infuzji w ciągu doby.

#### Mutagenność

Wykazano, że deksrazoksan ma działanie mutagenne oraz aktywność genotoksyczna w badaniach in vitro i in vivo.

#### Rakotwórczość

Rakotwórcze działanie deksrazoksanu nie było badane. Jednak długotrwałe podawanie dużych dawek razoksanu - mieszaniny racemicznej, w której deksrazoksan jest S-(+) enancjomerem - prowadziło do rozwoju nowotworów krwiotwórczych u samic myszy, nowotworów limfocytarnych u samic myszy i gruczolakoraków macicy u samic szczurów..

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję - teratogenność

Dane dotyczące płodności są ograniczone z dostępnych badań na zwierzętach, ale zmiany w jądrach zaobserwowano u szczurów i psów po wielokrotnym podawaniu.

Badania nad wpływem na rozrodczość u zwierząt wykazują, że razoksan jest embriotoksyczny dla myszy, szczurów i królików oraz teratogeny u szczurów i myszy (patrz punkt 4.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Brak.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie należy mieszać produktu leczniczego Cyrdanax w jednej infuzji z innymi produktami leczniczymi, niż wymienione w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

#### Przed otwarciem:

250 mg: 2 lata

500 mg: 4 lata

#### Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu:

Chemiczna i fizyczna stabilność zachowana jest w temperaturze 4°C przez 8 godzin.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być zużyty natychmiast. Jeżeli nie jest zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowania ponosi odpowiedzialność użytkownik - nie przechowywać dłużej niż 4 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce) bez dostępu światła.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed otwarciem fiołki: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywanie produktu leczniczego po rozpuszczeniu/rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołki z brązowego szkła typu I, zawierające 500 mg lub 250 mg proszku, zamknięte korkiem z gumy bromobutylowej z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką (dyskiem) z PP (fiołki 500 mg: biały dysk; fiołki 250 mg: żółty dysk) [zamknięcie typu *flip-off*], umieszczone w tekturowym pudełku. Opakowania zawierają 1 lub 4 fiołki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

#### **Zalecenia dotyczące bezpiecznego przygotowania do stosowania i usuwania pozostałości produktu leczniczego.**

W trakcie stosowania produktu leczniczego Cyrdanax, należy stosować się do narodowych lub uznanych wytycznych dotyczących przygotowywania i usuwania pozostałości leków cytotoksycznych.

Sporządzenie roztworu do infuzji (rozpuszczenie i rozcieńczenie) powinno być przeprowadzone przez przeszkolony personel w przeznaczonym do przygotowywania leków cytotoksycznych miejscu. Przygotowywanie do stosowania i usuwania pozostałości produktu nie powinno być wykonywane przez kobiety w ciąży.

Zaleca się używanie rękawiczek i odzieży ochronnej w celu uniknięcia kontaktu ze skórą. Istnieją doniesienia o reakcjach skórnych po kontakcie deksrazoksanu ze skórą.

Jeśli dojdzie do kontaktu produktu leczniczego Cyrdanax w postaci proszku lub roztworu ze skórą lub błonami śluzowymi, należy je natychmiast, dokładnie spłukać wodą.

#### **Przygotowanie roztworu do infuzji dożylniej.**

#### Rozpuszczenie produktu leczniczego Cyrdanax

Zawartość każdej fiolki należy rozpuścić w 25 ml (dla 500 mg) lub 12,5 ml (dla 250 mg) wody do wstrzykiwań. Zawartość fiolki rozpuszcza się w ciągu kilku minut po delikatnym potrząsaniu. Otrzymany roztwór ma pH około 1,8. Roztwór należy rozcieńczyć przed podaniem go pacjentowi.

#### Rozcieńczenie rozpuszczonego produktu leczniczego Cyrdanax

W celu uniknięcia ryzyka zakrzepowego zapalenia żył w miejscu podania, produkt leczniczy Cyrdanax należy rozcieńczyć przed infuzją jednym z płynów podanych w tabeli poniżej. Zaleca się użycie roztworów o wyższym pH. Końcowa objętość płynu jest proporcjonalna do liczby fiolek produktu leczniczego Cyrdanax i objętości płynu użytego do rozcieńczenia, która wynosi od 12,5 ml do 100 ml na fiolkę.

Poniższa tabela podsumowuje końcową objętość i przybliżone pH rozpuszczonego i rozcieńczonego produktu leczniczego Cyrdanax na jedną i cztery fiolki. Minimalna i maksymalna objętość płynów do infuzji na fiolkę pokazana jest poniżej.

#### **Fiolki 250 mg:** Cyrdanax 20 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

<b>Płyn do infuzji stosowany do rozcieńczenia</b>	<b>Objętość płynu użytego do rozcieńczenia 1 fiolki rozpuszczonego produktu leczniczego</b>	<b>Końcowa objętość 1 fiolki</b>	<b>Końcowa objętość 4 fiolek</b>	<b>pH (w przybliżeniu)</b>
Roztwór Ringera z mleczanami	12,5 ml	25 ml	100 ml	2,4
	50 ml	62,5 ml	250 ml	3,5
0,16 M mleczan sodu*	12,5 ml	25 ml	100 ml	3,9
	50 ml	62,5 ml	250 ml	4,6

\* Mleczan sodu 11,2% należy rozcieńczyć w stosunku 1:6 w celu uzyskania stężenia 0,16 M

W celu podwyższenia pH roztworu zwykle zaleca się użycie większej objętości płynu do rozcieńczenia (maksymalnie 50 ml dodatkowego płynu do rozcieńczenia na 12,5 ml rozpuszczonego produktu leczniczego Cyrdanax). Jeśli to konieczne i wymaga tego stan hemodynamiczny pacjenta, można stosować mniejsze objętości płynu do rozcieńczenia (minimum 12,5 ml dodatkowego płynu do rozcieńczenia na 12,5 ml rozpuszczonego produktu leczniczego Cyrdanax).

#### **Fiolki 500 mg:** Cyrdanax 20 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

<b>Płyn do infuzji stosowany do rozcieńczenia</b>	<b>Objętość płynu użytego do rozcieńczenia 1 fiolki rozpuszczonego produktu leczniczego</b>	<b>Końcowa objętość 1 fiolki</b>	<b>Końcowa objętość 4 fiolek</b>	<b>pH (w przybliżeniu)</b>
Roztwór Ringera z mleczanami	25 ml	50 ml	200 ml	2,4
	100 ml	125 ml	500 ml	3,5
0,16 M mleczan sodu*	25 ml	50 ml	200 ml	3,9
	100 ml	125 ml	500 ml	4,6

\* Mleczan sodu 11,2% należy rozcieńczyć w stosunku 1:6 w celu uzyskania stężenia 0,16M

W celu podwyższenia pH roztworu zwykle zaleca się użycie większej objętości płynu do rozcieńczenia (maksymalnie 100 ml dodatkowego płynu do rozcieńczenia na 25 ml rozpuszczonego produktu leczniczego Cyrdanax). Jeśli to konieczne i wymaga tego stan hemodynamiczny pacjenta, można stosować mniejsze objętości płynu do rozcieńczenia (minimum 25 ml dodatkowego płynu do rozcieńczenia na 25 ml rozpuszczonego produktu leczniczego Cyrdanax).

Produkt leczniczy Cyrdanax przeznaczony jest do jednorazowego użycia. Rozpuszczony i rozcieńczony produkt powinien być użyty natychmiast. Jeżeli nie jest zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowania ponosi odpowiedzialność użytkownik - nie przechowywać dłużej niż 4 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce) bez dostępu światła.

Produkty lecznicze przeznaczone do podania pozajelitowego powinny być ocenione wzrokowo czy nie zawierają cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Cyrdanax bezpośrednio po rozpuszczeniu jest bezbarwny do żółtego, jednak wraz z upływem czasu mogą następować pewne zmiany w zabarwieniu, co nie oznacza utraty aktywności, jeśli produkt był prawidłowo przechowywany. Jeśli jednak po rozpuszczeniu produkt leczniczy nie jest bezbarwny do żółtego, należy go usunąć.

### **Usuwanie niezwytego produktu**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Taką samą ostrożność należy zachować przy usuwaniu przyborów użytych do sporządzenia roztworu.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH  
1020 Wiedeń, Austria

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 20248

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 czerwca 2012 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 listopada 2018 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**