МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Кардиоксан

лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 500 мг

Новартис Фармасьютикалз Юк Лтд., Великобритания

Изменение № 1

Дата внесения Изменения с "__" 15 10 12 г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ***Фармакодинамика*** Дексразоксан, аналог этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). В миокарде подвергается гидролизу, образует хелатные соединения с железом и медью, снижает образование комплекса доксорубицин-железо и свободных радикалов кислорода. Нарушает формирование комплекса антрациклин-железо и предотвращает появление железосодержащих свободных радикалов, опосредующих кардиотоксический эффект антрациклинов. Защищает структурные компоненты кардиомиоцитов. Селективность действия обусловлена различием в механизмах внутриклеточного метаболизма активного вещества в опухолевых клетках и клетках миокарда.	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** ***Фармакодинамика*** **Дексразоксан (ICRF-187), аналог ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), гидролизуется в кардиомиоцитах с образованием метаболита с открытыми кольцами - ICRF-198. Дексразоксан и его метаболит ICRF-198 способны к образованию хелатных соединений с ионами металлов. Связывание дексразоксана или ICRF-198 с ионами железа препятствует образованию комплекса Fe^{3+}-антрациклин и продукции свободных радикалов, которое наблюдается при применении противоопухолевых антибиотиков группы антрациклинов.** **Дексразоксан обладает только кардиопротективным эффектом и не предотвращает токсическое действие**

75361

Старая редакция	Новая редакция
	антрациклинов на другие органы. Вместе с тем, его влияние на собственно противоопухолевую активность антрациклинов не установлено. **Комбинация препарата Кардиоксан с противоопухолевыми препаратами (в том числе доксорубицином и эпирубицином) может привести к увеличению риска развития нового злокачественного заболевания.**
Фармакокинетика. После внутривенного введения быстро распределяется по тканям с наивысшей концентрацией неизмененного препарата (ICRF-187) и гидролизированного активного метаболита (CRF-198) в печени и почках. Через гематоэнцефалический барьер не проникает. Связь с белками плазмы низкая – менее 2%. Кинетика дексразоксана соответствует двухфазной фармакокинетической модели с периодом полувыведения 15 мин и 140 мин соответственно. Около 40% неизмененного препарата выводится с мочой. При ХПН выведение снижается.	***Фармакокинетика*** **При внутривенном введении фармакокинетика дексразоксана в целом описывается двухкамерной моделью со скоростью выведения препарата, прямо пропорциональной концентрации вещества в плазме крови. Максимальная концентрация дексразоксана (C_{max}) в плазме крови достигается через 12-15 минут после начала введения (в дозе 1000 мг/м^2) и составляет около 80 мкг/мл (площадь под кривой «концентрация – время» 130±15 мг ч/л). Период полувыведения и тотальный клиренс дексразоксана составляют 2.2±1.2 ч и 14.4±1.6 л/ч, соответственно. Кажущийся объем распределения дексразоксана составляет 44.0±3.9 л, что предопределяет проникновение препарата в большинство тканей и жидкостей организма. Большая часть препарата**

Старая редакция	Новая редакция
	выводится с мочой в основном в неизмененном виде (40%). Дексразоксан незначительно связывается с белками плазмы крови (2%) и не проникает в спинномозговую жидкость в клинически значимых концентрациях. **Клиренс препарата может быть снижен у пациентов старше 65 лет и при низком клиренсе креатинина. Особенности фармакокинетики дексразоксана у пациентов старше 65 лет, а также при нарушениях функции почек или печени не установлены. При применении у пациентов со сниженным клиренсом креатинина возможно уменьшение клиренса дексразоксана и его метаболита ICRF-198.** ***Фармакокинетика у особых групп пациентов*** ***Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)*** **Особенности фармакокинетики дексразоксана у пожилых пациентов не изучались, однако существует вероятность снижения его клиренса у данной категории пациентов.** ***Пациенты с нарушением функции печени*** **Особенности фармакокинетики не изучались.** ***Пациенты с нарушением функции почек*** **По сравнению с пациентами с сохранной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин), у пациентов с умеренными**

Старая редакция	Новая редакция
	(клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин) и тяжелыми (клиренс креатинина < 30 мл/мин) нарушениями функции почек экспозиция препарата увеличена вдвое. Для достижения необходимой экспозиции препарата его дозу у пациентов с клиренсом креатинина < 40 мл/мин следует снизить на 50%.
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Профилактика кардиотоксичности при применении противоопухолевой терапии с включением доксорубицина.	**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** **Профилактика кардиотоксического действия противоопухолевых антибиотиков группы антрациклинов (доксорубицин или эпирубицин) у взрослых пациентов с распространенным и/или метастатическим раком молочной железы, ранее получивших эти препараты в суммарных дозах: 300 мг/м^2 для доксорубицина и 540 мг/м^2 для эпирубицина.**
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ Повышенная чувствительность к дексразоксану.	**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** • **Гиперчувствительность к дексразоксану или к любому другому компоненту препарата.** • **Беременность.** • **Период грудного вскармливания.** • **Возраст до 18 лет.**
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ **при нарушениях функции печени и почек, детский возраст.**	**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** **Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции**

75361

Старая редакция	Новая редакция
	почек (клиренс креатинина < 40 мл/мин). **Нет опыта применения препарата Кардиоксан у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (в течение последнего года), с сердечной недостаточностью (включая сердечную недостаточность, связанную с применением антрациклинов), нестабильной стенокардией напряжения и заболеваниями клапанов сердца. Требуется осторожность при применении у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Следует с осторожностью применять препарат у пожилых (≥ 65 лет) пациентов.** **Применение Кардиоксана в комбинации со средствами адъювантной терапии рака молочной железы или с химиотерапевтическими препаратами, предназначенными для радикальной терапии, не рекомендуется.** ***Беременность и период грудного вскармливания*** **Так как дексразоксан обладает цитотоксическими свойствами, пациенткам необходимо во время приема препарата и в течение 3 месяцев после прекращения приема использовать средства контрацепции.** **Данных по применению препарата**

Старая редакция	Новая редакция
	Кардиоксан при беременности нет. В экспериментальных исследованиях он оказывал тератогенное и эмбриотоксическое действие. Поскольку не известно, оказывает ли препарат отрицательное влияние на плод, Кардиоксан следует применять у беременных только в случае, если польза от терапии для матери превышает потенциальный риск для плода. **Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком, поэтому применение препарат Кардиоксан в период лактации противопоказано.**
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Кардиоксан вводится внутривенно в виде 15 минутной инфузии, примерно за 30 минут до введения антрациклина, в дозе превышающей в 20 раз дозу вводимого доксорубицина. Например: рекомендуется вводить Кардиоксан в дозировке 1000 мг/м^2 при обычной дозировке доксорубицина 50 мг/м^2 каждый 21 день. Применение Кардиоксана должно начинаться одновременно с первой дозой доксорубицина и должно повторяться с той же периодичностью, что и для доксорубицина. Для пожилых людей специальной дозировки не предусмотрено. Переносимость и эффективность	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** **Кардиоксан вводят внутривенно в течение 15 мин при помощи инфузионной системы, примерно за 30 минут до введения доксорубицина или эпирубицина, в дозе в 10 раз превышающей дозу доксорубицина или эпирубицина. Так, при применении стандартных доз доксорубицина (50 мг/м^2) Кардиоксан рекомендуется назначать в дозе 500 мг/м^2; при применении стандартных доз эпирубицина (60 мг/м^2) препарат следует назначать в дозе 600 мг/м^2.** ***Пациенты с нарушением функции почек*** **У пациентов с нарушениями функции почек дозу дексразоксана следует**

Старая редакция	Новая редакция
Кардиоксана у детей окончательтно не изучена.	**снизить на 50%.** ***Пациенты с нарушением функции печени*** **У пациентов с нарушениями функции печени отношение дозы дексразоксана и химиотерапевтического препарата должно быть сохранено, а именно: при коррекции дозы антибиотиков группы антрациклинов доза препарата Кардиоксан должна быть соответственно изменена.** ***Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)*** **Учитывая большую вероятность наличия сопутствующих заболеваний, в том числе нарушения функции печени и почек, заболеваний сердечно-сосудистой системы, и необходимость дополнительной терапии, применять препарат у пожилых пациентов и подбирать дозу следует с осторожностью.**
Инструкции по приготовлению раствора Для получения восстановленного раствора Кардиоксана содержимое одного флакона необходимо растворить в 25 мл стерильной воды для инъекций. Содержимое флакона растворяется в течение нескольких минут при легком встряхивании. Во избежание риска образования тромба в месте инъекции, Кардиоксан не следует вводить без разведения одним из растворов, указанных в таблице ниже. Предпочтительно	***Правила приготовления и введения раствора*** **Приготовление и введение раствора препарата проводится обученным медицинским персоналом с соблюдением защитных мер (перчатки, маски, одежда). В случае попадания препарата Кардиоксан (лиофилизата или раствора) в глаза, на кожу или слизистые оболочки следует немедленно промыть это место струей воды.** **Несовместимость с другими**

Старая редакция	Новая редакция
использовать раствор с более высоким уровнем pH, например, Рингера лактат, раствора Хартмана или фосфатный буфер. Окончательный объем пропорционален количеству использованных флаконов Кардиоксана и количеству жидкости для разведения, объем которой может составлять от 25 мл до 100 мл на флакон. В таблице ниже представлен обзор окончательных объемов и примерный pH уровень после разведения одного флакона Кардиоксана или после разведения 4 флаконов Кардиоксана рекомендованной жидкостью. Таблица №1 *См. Приложение 1* Этот раствор следует готовить путем смешивания 1 флакона восстановленного раствора Кардиоксана, 15 мл воды для инъекций и 10 мл фосфатного буфера (0.448М, pH 9.1) Использование больших объемов разведения (максимум 100 мл на флакон) обычно рекомендуется для увеличения pH раствора. Меньшие объемы разведения (минимум 25 мл на флакон Кардиоксана) можно использовать при необходимости на основании гемодинамического статуса пациента. Примечание: исходный препарат перед введением необходимо проверить	**лекарственными средствами или материалами не известна. Не следует вводить другие лекарственные средства во время инфузии препарата Кардиоксан, за исключением описанных ниже растворителей.** **К работе с препаратом не допускаются беременные и кормящие женщины.** **1. Содержимое одного флакона (500 мг декразоксана) растворяют в течение нескольких минут в 25 мл стерильной воды для инъекций (осторожно встряхивая). Значение pH полученного восстановленного раствора составляет примерно 1.6.** **2. Для получения окончательного раствора для внутривенного введения восстановленный раствор (объем 25 мл) следует развести раствором Рингера. Количество необходимого для разведения раствора Рингера и окончательный объем раствора препарата устанавливается в зависимости от дозы (табл. 1). Разведение раствором Рингера позволяет исключить риск тромбоэмболии в месте введения препарата Кардиоксан.** **Таблица 1** **Параметры разведения раствора Кардиоксана.** *См. Приложение 1*

Старая редакция	Новая редакция
визуально на предмет наличия частиц и обесцвечивания.	**Для увеличения pH окончательного раствора препарата для внутривенного введения восстановленный раствор (объем 25 мл) рекомендуется разводить большим количеством раствора Рингера (максимально - 100 мл раствора Рингера). Учитывая гемодинамический статус пациента, для разведения восстановленного раствора (объем 25 мл) можно использовать и меньшее количество раствора Рингера (минимально - 25 мл раствора Рингера).** **Кардиоксан не следует смешивать с какими-либо другими лекарственными препаратами.** **Приготовленный раствор препарата Кардиоксан желательно использовать сразу после приготовления! Разведенный препарат может быть введен пациенту в течение 4 часов после приготовления только в том случае, если приготовленный раствор препарата Кардиоксан хранился при температуре от 2°С до 8°С.** **Кардиоксан выпускается в одноразовом флаконе и не содержит антибактериальных консервантов.** **До введения препарата следует визуально проконтролировать качество растворения препарата Кардиоксан и цвет раствора. Восстановленный**

Старая редакция	Новая редакция
	раствор (сразу после растворения 500 мг декразоксана в 25 мл стерильной воды для инъекций) бесцветный или желтоватый. Препарат нельзя использовать при изменении цвета или появлении нерастворившихся видимых частиц. **Неиспользованные остатки препарата и отходы упаковки следует уничтожить общепринятым способом.**
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ В дозах, рекомендуемых для получения кардиопротективного эффекта, Кардиоксан не увеличивает частоту возникновения или степень клинических проявлений токсичности, возникающей на фоне стандартных химиотерапевтических режимов с включением доксорубицина, за исключением небольшого, но заметного усиления лейкопении и тромбоцитопении. Кроме того, наблюдаются боли и раздражение в области введения препарата. При применении препарата в значительно больших дозах (4500 мг/м^2, Максимально Переносимая Доза (МПД), наблюдается небольшая переходящая в среднюю лейкопения, небольшая переходящая в среднюю тромбоцитопения, тошнота, рвота, алопеция, переходящее повышение уровня "печеночных" ферментов, недомогание, небольшое повышение	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** **В связи с тем, что Кардиоксан назначают совместно с антрациклинами, вклад в развитие нежелательных явлений (НЯ) непосредственно Кардиоксана оценить не всегда представляется возможным. Наиболее частые НЯ, развивающиеся на фоне терапии препаратом Кардиоксан: анемия, лейкопения, тошнота, рвота, стоматит, астения, алопеция. Миелосупрессивный эффект препарата Кардиоксан может быть дополнительным по отношению к аналогичным эффектам химиотерапии. Есть данные о повышенном риске развития вторичных злокачественных заболеваний (особенно острого миелоидного лейкоза) на фоне терапии препаратом Кардиоксан.** **Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических**

Старая редакция	Новая редакция
температуры тела, увеличение содержания в моче железа и цинка, анемия, нарушение свертываемости крови, преходящее увеличение содержания триглицеридов и амилазы и снижение уровня кальция в сыворотке крови.	**исследований и вероятно связанные с приемом препарата Кардиоксан, представлены в таблице 2. Здесь представлены данные восьми клинических исследований, в которых участвовали взрослые пациенты, получавшие терапию препаратом Кардиоксан в комбинации с доксорубицином в соотношении 20:1 или эпирубицином в соотношении 10:1. Для сравнения в таблице представлены данные о частоте НЯ в контрольной группе, где пациенты получали только химиотерапию.** **Для оценки частоты нежелательных явлений использованы следующие критерии: "очень часто" (≥1/10), "часто" (≥1/100, <1/10) "нечасто" (≥1/1000, <1/100), "редко" (≥1/10 000, <1/1000), "очень редко" (<1/10 000). В пределах каждой группы, выделенной по частоте встречаемости, нежелательные явления распределены в порядке уменьшения их важности.** ***Таблица 2. Нежелательные явления при применении препарата Кардиоксан и химиотерапии, выявленные в клинических исследованиях*** *См. Приложение 2* ***Описание пациентов, участвовавших в клинических исследованиях*** ***Пациенты, получавшие химиотерапию и***

Старая редакция	Новая редакция
	Кардиоксан (n=375) • **76% этих пациентов получали лечение по поводу рака молочной железы, 24% – по поводу других видов распространенного рака.** • **Средняя доза препарата Кардиоксан при его сочетании с доксорубицином составляла 1010 мг/м² (медиана 1,000 мг/м²), при его сочетании с эпирубицином – 941 мг/м² (медиана 997 мг/м²).** • **Пациенты, получавшие лечение по поводу рака молочной железы: 45% получали доксорубицин 50 мг/м² (преимущественно в комбинации с 5-фторурацилом и циклофосфамидом); 17% получали эпирубицин, 14% эпирубицин в дозе 60 мг/м² или 90 мг/м² в комбинации с 5-фторурацилом и циклофосфамидом.** ***Пациенты, получавшие только химиотерапию (n=157)*** • **Все пациенты получали лечение по поводу рака молочной железы.** • **43% пациентов получали монотерапию эпирубицином в дозе 120 мг/м²; 33% получали комбинированную терапию доксорубицином в дозе 50 мг/м² в комбинации с 5-фторурацилом и**

Старая редакция	Новая редакция
	циклофосфамидом; 24% - комбинированную терапию эпирубицином в дозе 60 мг/м² или 90 мг/м² с 5-фторурацилом и циклофосфамидом. ***Нежелательные явления при применении препарата Кардиоксан в клинической практике, выявленные благодаря отдельным сообщениям*** **В виду того, что данные об этих НЯ собраны благодаря отдельным добровольным сообщениям, установить их частоту не представляется возможным. НЯ сгруппированы согласно классификации ВОЗ. В каждой группе НЯ распределены в порядке убывания их значимости.** ***Доброкачественные и злокачественные новообразования:*** **острый миелоидный лейкоз.** ***Нарушения со стороны иммунной системы:*** **анафилактические реакции, гиперчувствительности.** ***Нарушения со стороны сосудов:*** **тромбоэмболия.** ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*** **тромбоэмболия легочной артерии.** ***Описания некоторых нежелательных явлений***

Старая редакция	Новая редакция
	Анафилактические реакции **Анафилактический реакции у пациентов, получавших Кардиоксан совместно с антрациклинами, в основном включали: отек Квинке, отек лица, отек носа, отек гортани, генерализованный зуд, макулярную эритему, одышку, кашель, бронхоспазм, выраженное снижение АД, астматический статус, гипоксию, дыхательную недостаточность, стридор, шок/угнетение сознания. До начала лечения необходимо внимательно изучить аллергологический анамнез для исключения аллергии на дексразоксан, разоксан и/или антрациклины.** ***Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования*:** **Вторичный острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)/ миелодиспластический синдром (МДС) зарегистарированы у пациентов с лимфомой Ходжкина или острым лимфобластным лейкозом, получающих дексразоксан в комбинации с химиотерапией. В пост-маркетинговых сообщениях зафиксированы случаи ОМЛ у взрослых пациентов с раком молочной железы.** **Ниже приведены НЯ, выявленные при назначении препарата Кардиоксан в дозе около максимально переносимой: нейтропения, тромбоцитопения, тошнота, рвота, повышение печеночных**

Старая редакция	Новая редакция
	показателей. Другие токсические эффекты: недомогание, субфебрилитет, повышение почечного клиренса железа и цинка, анемия, нарушение свертываемости крови, транзиторное повышение концентрации триглицеридов, амилазы и преходящее снижение концентрации кальция в сыворотке. *Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции,* ***сообщите об этом врачу.***
ПЕРЕДОЗИРОВКА Симптомы: лейкопения, тромбоцитопения, тошнота, рвота, диарея, кожные реакции и алопеция. Специального антидота не существует. Лечение симптоматическое.	**ПЕРЕДОЗИРОВКА** ***Симптомы*** **Наиболее вероятными признаками передозировки препарата являются: лейкопения, тромбоцитопения, тошнота, рвота, диарея, кожные реакции и алопеция.** ***Лечение*** **Антидот к препарату Кардиоксан не известен. При передозировке рекомендуется медицинское наблюдение и симптоматическая терапия.**
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Не влияет на противоопухолевую активность антрациклинов. Кардиоксан может усиливать миелосупрессивный	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ** **Влияние дексразоксана на систему цитохрома P450 1A2 (CYP1A2), а также его взаимодействие с препаратами –**

Старая редакция	Новая редакция
эффект противоопухолевых препаратов, лучевой терапии. Несмотря на то, что несовместимость с другими препаратами или материалами не выявлена, Кардиоксан не следует смешивать с другими препаратами при введении.	**транспортерами не изучалось.** **Кардиоксан не следует смешивать с какими-либо другими лекарственными препаратами в одной емкости.**
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Кардиоксан следует применять только пациентам, проходящим курс химиотерапии с включением доксорубицина. Для достижения полного кардиозащитного потенциала применение Кардиоксана необходимо начинать одновременно с приемом первой дозы доксорубицина. При лечении Кардиоксаном необходим регулярный контроль картины периферической крови, особенно в течение первых 2 циклов терапии. Учитывая, наблюдавшиеся признаки нарушения функции печени при применении высоких доз дексразоксана, у больных с признаками нарушения функции печени рекомендуется проводить регулярный контроль печеночных проб. В связи с тем, что при почечной недостаточности выведение дексразоксана может быть уменьшено, больным с признаками нарушения функции почек,	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** ***Миелосупрессивный эффект*** **Поскольку при применении препарата Кардиоксан может усиливаться угнетение кроветворения, вызываемое химио- и радиотерапией, необходимо проводить регулярные клинические анализы крови, особенно первые 2 цикла лечения.** **При повышении дозы препарата Кардиоксан выше 1000 мг/м^2 возможно значительное увеличение частоты развития миелосупрессии.** ***Вторичные онкологические заболевания*** **В связи с тем, что Кардиоксан обладает цитотоксическими свойствами вследствие ингибирования топоизомеразы-II, комбинация данного препарата с другими химиотерапевтическими препаратами (например, доксорубицином, циклофосфамидом, этопозидом) может приводить к повышению риска**

Старая редакция	Новая редакция
рекомендуется более пристальный контроль за возможным развитием гематотксичности. При лечении Кардиоксаном следует использовать надежные методы контрацепции. При использовании лиофилизата и приготовлении раствора следует соблюдать осторожность. Рекомендуется работать в перчатках. При попадании Кардиоксана на кожу или слизистые оболочки, их следует немедленно промыть водой.	**развития вторичных онкологических заболеваний (например, острого миелобластного лейкоза, миелодиспластического синдрома, острого лимфобластного лейкоза).** ***Взаимодействие с химиотерапевтическими препаратами*** **Были получены данные о том, что комбинированное лечение дексразоксаном и доксорубицином пациенток с раком молочной железы может снижать опухолевый ответ на химиотерапию. Вследствие этого применение Кардиоксана в комбинации со средствами адъювантной терапии рака молочной железы или с химиотерапевтическими препаратами, предназначенными для радикальной терапии, не рекомендуется.** ***Воздействие на сердечно-сосудистую систему*** **При применении препарата Кардиоксан следует проводить мониторинг гемодинамических показателей (стандартный при терапии доксорубицином и эпирубицином).** ***Пациенты с нарушением функции почек*** **Почечный клиренс дексразоксана и его активных метаболитов у пациентов с почечной недостаточностью может быть снижен, поэтому доза препарата**

Старая редакция	Новая редакция
	Кардиоксан у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушением функции почек (клиренс креатинина < 40 мл / мин) **должна быть уменьшена на 50%.** ***Пациенты с нарушением функции печени*** **У пациентов с нарушением функции печени доза антрациклинов должна быть ниже. Доза препарата Кардиоксан должна быть уменьшена так, чтобы сохранялось соотношение 10:1.** ***Тромбоэмболия*** **При применении препарата Кардиоксан вместе с химиотерапией может увеличиваться риск развития тромбоэмболии.** ***Анафилактические реакции*** **У пациентов, принимающих препарат Кардиоксан и антрациклины возможно развитие анафилактических реакций, включающих ангионевротический отек, кожные реакции, бронхоспазм, дыхательная недостаточность, артериальная гипотензия и потеря сознания. До начала лечения препаратом необходимо изучить аллергоанамнез для исключения аллергии на дексразоксан или разоксан.** **В исследованиях цитотоксичности максимальная переносимая доза (МПД)**

Старая редакция	Новая редакция
	препарата Кардиоксан зависела от режима дозирования и варьировала от 3750 мг/м^2 в течение 3-х дней (доза разделена на несколько введений) до 7420 мг/м^2 (1 раз в неделю в течение 4-х недель). При превышении МПД отмечались миелосупрессия и нарушения лабораторных показателей функции печени. Уменьшение МПД отмечалось у пациентов со сниженным иммунитетом (например, при синдроме приобретенного иммунодефицита), а также у пациентов, получавших интенсивный курс химиотерапии до введения препарата Кардиоксан. ***Влияние на способность управлять транспортными средствами и/или работать с механизмами*** **Данных о влиянии препарата Кардиоксан на способность управлять транспортными средствами и /или работать с механизмами нет.**

О.В. Широкова

Директор департамента
вывода препаратов на рынок
ООО «Новартис Фарма»

Общество с ограниченной ответственностью "Новартис Фарма" "Novartis Pharma" LLC. ОГРН 1077847178023 Москва

МЗСР РФ
ФГБУ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1
НЦЭСМП

Приложение 1

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ

Жидкость для разведения	Объем жидкости для разведения 1 фл.(25 мл) восстановленного Кардиоксана	Окончательный объем для 1 фл.	Окончательный объем для 4 фл.	pH (примерно)
Раствор Рингера лактата	25 мл 100мл	50 мл 125 мл	200 мл 500 мл	2.2 3.3
0.16М натрия лактат	25 мл 100мл	50 мл 125 мл	200 мл 500 мл	2.9 4.2
0,9% раствор натрия хлорида	25 мл 100мл	50 мл 125 мл	200 мл 500 мл	2.0 2.3
5% раствор декстрозы	25 мл 100мл	50 мл 125 мл	200 мл 500 мл	1.9 2.2
Солевой раствор, забуференый фосфатом pH 7.4	25 мл 100мл	50 мл 125 мл	200 мл 500 мл	2.1 2.7
Фосфатный буфер pH 9.1*	10 мл+15 мл воды для инъекций	50 мл	200 мл	6.7

НОВАЯ РЕДАКЦИЯ

Раствор для разведения	Объем раствора Рингера для разведения 25 мл восстановленного раствора Кардиоксана (на 1 флакон Кардиоксана)	Окончательный объем раствора Кардиоксана после разведения (на 1 флакон Кардиоксана)	Окончательный объем раствора Кардиоксана после разведения (на 4 флакона Кардиоксана)	pH (ориентировочно)
Раствор Рингера лактата	25 мл	50 мл	200 мл	2.2
	100 мл	125 мл	500 мл	3.3

П N012169/01-151012

Приложение 2

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ

Нежелательные явления	Кардиоксан + Химиотерапия (n=375)	Химиотер а-пия (n=157)	частота
Инфекции и инвазии			
Сепсис	0,5%	0	нечасто
Другие инфекционные осложнения	0,8%	0	нечасто
Нарушения со стороны крови			
Анемия	14%	18%	очень часто
Лейкопения	18%	24%	очень часто
Нейтропения	9%	20%	часто
Фебрильная нейтропения	4%	8%	часто
Фебрильная аплазия костного мозга	1,1%	0,6%	часто
Тромбоцитопения	5%	8%	часто
Гранулоцитопения	1,1%	0	часто
Снижение числа лейкоцитов	1,1%	0,6%	часто
Снижение числа лимфоцитов	0,8%	0	нечасто

П N013769/01-151012

Снижение числа моноцитов	0,5%	0	нечасто
Увеличение числа эозинофилов	0,5%	0	нечасто
Увеличение числа лейкоцитов	0,5%	0	нечасто
Увеличение числа тромбоцитов	0,5%	0	нечасто
Увеличение числа нейтрофилов	0,5%	0	нечасто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			
Анорексия	2%	4%	часто
Нарушения со стороны нервной системы			
Периферическая нейропатия	1,3%	0,6%	часто
Парестезии	2%	4%	часто
Головокружение	1,1%	0,6%	часто
Головная боль	1,1%	4%	часто
Обмороки	0,5%	0	нечасто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			
Инфекции уха	0,8%	0	нечасто
Вертиго	0,8%	0	нечасто
Нарушения со стороны сердца			
Снижение фракции сердечного выброса	3%	10%	часто
Тахикардия	1,1%	0,6%	часто
Нарушения со стороны сосудов			

П N012169/01-151012

Флебит	7%	2%	часто
Венозный тромбоз	0,8%	0	нечасто
Лимфедема	0,5%	0	нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Одышка	2%	3%	часто
Фарингит	1,3%	0,6%	часто
Инфекции дыхательных путей	1,3%	1,3%	часто
Кашель	1,3%	3%	часто
Нарушения со стороны пищеварительной системы			
Тошнота	50%	54%	очень часто
Стоматит	16%	34%	очень часто
Рвота	51%	38%	очень часто
Диарея	9%	17%	часто
Боль в животе	2%	4%	часто
Диспепсия	1,1%	3%	часто
Запоры	4%	10%	часто
Гингивит	0,5%	0	нечасто
Кандидоз полости рта	0,5%	0	нечасто

П N012169/01-151012

Приложение 2

Нарушения со гепато-билиарной системы			
Повышение уровня трансаминаз	1,3%	1,3%	часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Алопеция	72%	75%	очень часто
Поражение ногтей	2%	3%	часто
Эритема	1,1%	0,6%	часто
Воспаление подкожной клетчатки	0,5%	0	нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения			
Астения	13%	27%	очень часто
Воспаление слизистых оболочек	3%	14%	часто
Лихорадка	9%	13%	часто
Повышенная утомляемость	4%	9%	часто
Отеки	2,1%	1,3%	часто
Общее недомогание	8%	1%	часто
Боль в месте введения	8%	1,2%	часто
Раздражение в месте введения	1,3%	0	часто
Тромбоз в месте введения	0,5%	0	нечасто
Жажда	0,5%	0	нечасто

П N012169/01-151012