МИНЗДРАВ РОССИИ
ПN012169/01- 040817
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № П N012169/01

Дата регистрации «__22__»____мая____2008 г.

Клиниджен Хелскеа Лимитед, Великобритания
Питкерн Хаус, Краун Сквер, Центрум 100, Бертон он Трент, Стаффордшир DE14 2WW

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата
П N012169/01-220508

Кардиоксан
(наименование лекарственного препарата)

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг
(лекарственная форма, дозировка)

Сенекси - Лабораториз Тиссен СА, Бельгия
(наименование производителя, страна)

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «____» 040817 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	***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.	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 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.	*Распределение* Кажущийся объем распределения дексразоксана составляет 44.0±3.9 л, что предопределяет проникновение препарата в большинство тканей и жидкостей организма. 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.	*Выведение* Выведение с мочой играет важную роль в выведении дексразоксана. Общее выведение с мочой неизмененного дексразоксана составляет порядка 40 %. 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.	*Фармакокинетика у особых групп пациентов* *Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)* Исследований по применению дексразоксана у пожилых пациентов не проводилось. Клиренс может быть снижен у пожилых пациентов и пациентов с низким клиренсом креатинина. *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 (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%.	*Пациенты с нарушением функции почек* По сравнению с пациентами с сохранной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин), у пациентов с умеренными (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%.
Противопоказания • Гиперчувствительность к дексразоксану или к любому другому компоненту препарата. • Беременность. • Период грудного вскармливания. • Возраст до 18 лет.	**Противопоказания** • Повышенная чувствительность к дексразоксану или к любому другому компоненту препарата. • Беременность. • Период грудного вскармливания. • Возраст до 18 лет. • Сопутствующая вакцинация против желтой лихорадки.
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	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Так как дексразоксан является цитотоксическим препаратом, мужчины и женщины, живущие половой жизнью, должны пользоваться высокоэффективными средствами контрацепции во время лечения. Мужчины должны продолжать пользоваться средствами контрацепции в течение как минимум 3 месяцев после завершения лечения дексразоксаном. Данных по применению препарата

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.	Кардиоксан при беременности нет. В экспериментальных исследованиях он оказывал тератогенное и эмбриотоксическое действие. Кардиоксан используется с антрациклинами, которые, как известно, обладают цитотоксическими, мутагенными и эмбриотоксическими свойствами. Поскольку не известно, оказывает ли препарат отрицательное влияние на плод, Кардиоксан не следует применять в период беременности. Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком, поэтому применение препарата Кардиоксан в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.
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 снизить на 50%.	**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 со среднетяжелыми и тяжелыми нарушениями функции почек

	(клиренс креатинина < 40 мл/мин) дозу дексразоксана следует 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 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.	*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.

Правила приготовления и введения раствора	*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.	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 лекарственными средствами или материалами не известна. Не следует вводить другие лекарственные средства во время инфузии препарата Кардиоксан, за исключением описанных ниже растворителей.	Несовместимость с другими 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 дексразоксана) 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	К работе с препаратом не допускаются беременные и кормящие женщины. 1. Содержимое одного флакона (500 мг дексразоксана) 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.	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.	Таблица 1 Параметры разведения раствора Кардиоксана.
См. Приложение 1	*См. Приложение 1*
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.	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, кроме указанных выше растворов для разведения.
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.	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 раствор (сразу после растворения 500 мг дексразоксана 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.	Кардиоксан выпускается в одноразовом флаконе и не содержит антибактериальных консервантов. До введения препарата следует визуально проконтролировать качество растворения препарата Кардиоксан и цвет раствора. Восстановленный раствор (сразу после растворения 500 мг дексразоксана 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 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.	**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 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 Кардиоксан (n=375)* • 76% этих пациентов получали лечение по поводу рака молочной	Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических 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*

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 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

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

Побочные эффекты препарата, выявленные с помощью спонтанных сообщений и опубликованных источников

В виду того, что данные об этих НЯ собраны благодаря отдельным добровольным сообщениям, установить их частоту не всегда представляется возможным. НЯ сгруппированы согласно классификации ВОЗ. В каждой группе НЯ распределены в порядке убывания их значимости.

Побочные эффекты препарата	**Частота развития**
Доброкачественные, злокачественные и неуточненный новообразования Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы Анафилактическая реакция, гиперчувствительность	Неизвестно
Нарушения со стороны сосудов Тромбоэмболия	Неизвестно
Нарушения со стороны органов дыхательной системы, грудной клетки и средостения Тромбоэмболия легочной артерии	Неизвестно

Описания отдельных нежелательных явлений

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.	снижение АД, астматический статус, гипоксию, дыхательную недостаточность, стридор, шок/угнетение сознания. До начала лечения необходимо внимательно изучить аллергологический анамнез для исключения аллергии на дексразоксан и/или антрациклины. *Вторичные злокачественные 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. *Безопасность при применении в максимальной переносимой дозе* Специальных исследований по изучению дексразоксана, применяемого в качестве кардиопротектора в максимальной переносимой дозе (МПД) в режиме монотерапии путем короткой инфузии каждые 3 недели, не проводилось. В исследованиях дексразоксана в качестве цитотоксического препарата было показано, что его МПД зависит от дозы и графика введения и составляет от 3750 мг/м^2 при введении путем коротких инфузий в разделенной дозе в течение 3 дней до 7420 мг/м^2 при введении еженедельно в

	течение 4 недель, при этом дозолимитирующими реакциями являются миелосупрессия и отклонение результатов печеночных проб от нормы. МПД ниже у пациентов, которые ранее получили интенсивную химиотерапию, и у пациентов с предшествующим снижением иммунитета (например СПИДом).
Ниже приведены НЯ, выявленные при назначении препарата Кардиоксан в дозе около максимально переносимой: нейтропения, тромбоцитопения, тошнота, рвота, повышение печеночных 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****.*	Ниже приведены НЯ, выявленные при назначении препарата Кардиоксан в дозе около максимально переносимой: нейтропения, тромбоцитопения, тошнота, рвота, повышение печеночных 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****.*
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ Влияние дексразоксана на систему цитохрома Р450 1А2 (CYP1A2), а также его взаимодействие с препаратами – транспортерами не изучалось. Кардиоксан не следует смешивать с какими-либо другими лекарственными препаратами в одной емкости.	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ** *Сопутствующее применение противопоказано:* Вакцина против желтой лихорадки: риск летальной генерализированной вакцинальной болезни. *Сопутствующее применение не рекомендуется:*

	Другие живые ослабленные вакцины: риск системной, потенциально летальной, болезни. Этот риск повышен у пациентов, у которых уже наблюдается подавление иммунитета, вызванное первопричиным заболеванием. Применяйте инактивированные вакцины в тех случаях, когда такие существуют (полиомиелит). Фенитоин: Цитотоксические препараты могут снижать всасывание фенитоина, что ведет к обострению судорог. Дексразоксан не рекомендуется применять в сочетании с фенитоином. *Требуется тщательная оценка целесообразности сопутствующего применения:* Циклоспорин, такролимус: повышенная иммуносупрессия с риском возникновения лимфопролиферативного заболевания. Кардиоксан выводится в неизмененном виде почками, а также метаболизируется дигидропиримидин-амидогидролазой (DHPase) в печени и почках до метаболитов с открытым кольцом. Одновременное введение доксорубицина (50-60 мг/м^2) или эпирубицина (60-100 мг/м^2) не оказывало значительного влияния на фармакокинетику Кардиоксана. В исследованиях Кардиоксан не оказывал влияния на фармакокинетику доксорубицина. В исследованиях были

	получены некоторые свидетельства того, что клиренс эпирубицина может повышаться, если до него был введен дексразоксан, что наблюдалось при высоких дозах эпирубицина (120-135 мг/м^2). Кардиоксан может усиливать гематологическую токсичность, вызванную химио- или лучевой терапией, что требует тщательного контроля гематологических параметров во время первых двух курсов лечения. Кардиоксан не следует смешивать с какими-либо другими лекарственными препаратами в одной емкости, за исключением растворов для разведения, указанных в разделе «Правила приготовления и введения раствора».
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.	**Особые указания** *Миелосупрессивный эффект* На фоне применения препарата Кардиоксан регистрировали миелосупрессивный эффект, который может усиливать миелосупрессивный эффект химиотерапии. Число клеток на самом низком уровне может быть ниже у пациентов, которые получают лечение дексразоксаном. В связи с этим требуется контроль гематологических показателей. В большинстве случаев лейкопения и тромбоцитопения быстро разрешаются после отмены лечения Кардиоксаном. При более высоких дозах химиопрепаратов, если доза Кардиоксана превышает

	1000 мг/м^2, возможно значительное усиление 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 развития вторичных онкологических заболеваний (например, острого миелобластного лейкоза, миелодиспластического синдрома, острого лимфобластного лейкоза).	*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 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.	*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	*Воздействие на сердечно-сосудистую систему* При применении препарата Кардиоксан следует проводить мониторинг гемодинамических показателей

(стандартный при терапии доксорубицином и эпирубицином).	(стандартный при терапии доксорубицином и эпирубицином).
Пациенты с нарушением функции почек	*Пациенты с нарушением функции почек*
Почечный клиренс дексразоксана и его активных метаболитов у пациентов с почечной недостаточностью может быть снижен, поэтому доза препарата Кардиоксан у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушением функции почек (клиренс креатинина < 40 мл / мин) должна быть уменьшена на 50%.	Почечный клиренс дексразоксана и его активных метаболитов у пациентов с почечной недостаточностью может быть снижен, поэтому доза препарата 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	*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.	У пациентов с нарушением функции печени доза антрациклинов должна быть ниже. Доза препарата Кардиоксан должна быть уменьшена так, чтобы сохранялось соотношение 10:1. Так как у пациентов, которые получали лечение Кардиоксаном, периодически наблюдали нарушение функции печени, рекомендуется проводить стандартные печеночные пробы до и во время лечения дексразоксаном у пациентов с зарегистрированными нарушениями функции печени.
Тромбоэмболия	*Тромбоэмболия*
При применении препарата Кардиоксан вместе с химиотерапией может увеличиваться риск развития тромбоэмболии.	При применении препарата Кардиоксан вместе с химиотерапией может увеличиваться риск развития тромбоэмболии.
Анафилактические реакции	*Анафилактические реакции*
У пациентов, принимающих препарат Кардиоксан и антрациклины возможно развитие анафилактических реакций, включающих ангионевротический отек,	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) 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.	кожные реакции, бронхоспазм, дыхательная недостаточность, артериальная гипотензия и потеря сознания. До начала лечения препаратом необходимо изучить аллергоанамнез для исключения аллергии на дексразоксан. *До вскрытия.* Храните при температуре не выше 25°С в защищенном от света и влаги месте. Храните флаконы с препаратом Кардиоксан в заводской упаковке. *После восстановления и разбавления.*

	Восстановленный и разбавленный растворы следует использовать не позднее 4 часов после приготовления. Хранить растворы при температуре от 2°С до 8°С (в холодильнике) в защищенном от света месте. Весь неиспользованный лекарственный препарат и отходы препарата в форме раствора следует утилизировать в соответствии с нормативными требованиями.
	ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ В период применения препарата необходимо соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера, оператора).
УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ Список Б. При температуре не выше 25°С в защищенном от света и влаги месте. Условия хранения для восстановленного и разбавленного раствора: от 2 до 8°С в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте!	**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ** Для препарата: при температуре не выше 25°С в защищенном от света и влаги месте; для восстановленного и разбавленного раствора: при температуре от 2 до 8°С в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте.
СРОК ГОДНОСТИ 3 года.	**СРОК ГОДНОСТИ** Для препарата 3 года; для восстановленного

Препарат не следует использовать после истечения срока годности. Восстановленный и разбавленный растворы необходимо использовать в течение 4 часов. Неиспользованный раствор должен быть уничтожен.	и разбавленного раствора в течение 4 часов. Свыше указанного срока раствор не должен использоваться. Не применять препарат по истечении срока годности.
УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕКИ По рецепту.	**УСЛОВИЯ ОТПУСКА** Отпускают по рецепту.

С уважением,
ООО «АЙКОН Клиникал Ресерч (Рус)»
Заместитель Генерального Директора Киабия С.Т.

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ * ОГРН 5067746073687 * МОСКВА *
ООО «АйКОН Клиникал Ресерч (Рус)»
ICON Clinical Research (Rus) LLC

Приложение 1

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

Приложение 2

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
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			
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
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