

Cardioxane 500 mg, poeder voor oplossing voor infusie

CARDIOXANE - SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cardioxane 500 mg, poeder voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dexrazoxaanhydrochloride, overeenkomend met 500 dexrazoxaan.

Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Steriel, pyrogeenvrij, wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van chronische cumulatieve cardiotoxiciteit veroorzaakt door het gebruik van doxorubicine of epirubicine bij patiënten met kanker in een gevorderd stadium en/of gemetastaseerd kanker na een voorafgaande anthracycline-houdende behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Cardioxane wordt toegediend middels een korte intraveneuze infusie (15 minuten), ongeveer 30 minuten voorafgaande aan de toediening van anthracycline, in een dosis die gelijk is aan 20 keer de doxorubicine-equivalente dosis en 10 keer de epirubicine-equivalente dosis.

Het wordt derhalve aanbevolen om Cardioxane toe te dienen in een dosis van 1000 mg/m², wanneer het gewoonlijk gebruikte doseringsschema voor doxorubicine van 50 mg/m² of epirubicine van 100 mg/m² wordt gebruikt.

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

Leverinsufficiëntie: de doseringsverhouding kan in stand gehouden worden, d.w.z. dat als de anthracyclinedosis verlaagd wordt, de dexrazoxaandosis dan eveneens verlaagd moet worden.

Pediatrische patiënten: Er is beperkt ervaring opgedaan met kinderen (zie rubriek 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor dexrazoxaan.

Borstvoeding.

Cardioxane 500 mg, poeder voor oplossing voor infusie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is voor Cardioxane melding gemaakt van myelosuppressieve effecten die naast de effecten van chemotherapie kunnen voorkomen. Hematologische controle is dientengevolge noodzakelijk. Leukopenie en trombocytopenie worden doorgaans snel hersteld na stopzetting van de behandeling met Cardioxane.

Bij hogere doses chemotherapie, wanneer de dosis Cardioxane groter is dan 1000 mg/m², kan myelosuppressie aanzienlijk toenemen.

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

Leverinsufficiëntie is zelden waargenomen bij patiënten die met Cardioxane behandeld werden.

Standaard hartbewaking wegens een behandeling met doxorubicine of epirubicine dient voortgezet te worden.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van dexrazoxaan in combinatie met adjuvante therapie of curatieve chemotherapie; het is derhalve onbekend wat het effect is op de anti-tumoractiviteit bij deze populaties (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen gegevens beschikbaar die het gebruik van dexrazoxaan ondersteunen bij patiënten die in de afgelopen 12 maanden een myocard infarct hebben gehad, reeds bestaand hartfalen hebben (inclusief klinisch hartfalen ten gevolge van een behandeling met anthracycline), of niet-gecontroleerde angina of een symptomatische hartklepafwijking hebben.

Het gebruik van dexrazoxaan in combinatie met chemotherapie kan een verhoogd risico op trombo-embolieën met zich meebrengen.

Doordat dexrazoxaan een cytotoxisch middel is, dienen seksueel actieve mannen gedurende minstens 3 maanden na de stopzetting van de behandeling met dexrazoxaan een afdoende anticonceptiemiddel te blijven gebruiken.

Anafylactische reacties waaronder angio-oedeem, huidreacties, bronchospasmen, ademhalingsstoornissen, hypotensie en verlies van bewustzijn zijn waargenomen bij patiënten behandeld met anthracyclines en Cardioxane. Voorgeschiedenis van allergie voor dexrazoxaan of razoxaan moet vóór de toediening zorgvuldig worden overwogen.

Cardioxane 500 mg, poeder voor oplossing voor infusie

In klinische studies, zijn tweede maligniteiten gemeld bij pediatrie patiënten met Hodgkin lymfoom en acute lymfoblastische leukemie die behandeld zijn met chemotherapie regimes waaronder verscheidene cytostatica (bv. etoposide, doxorubicine, cyclofosfamide). Aangezien dexrazoxaan een cytotoxisch middel is met topoisomerase II remmende activiteit, kan een combinatie van dexrazoxaan met chemotherapie leiden tot een verhoogd risico op een tweede maligniteit.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Cardioxane kan de hematologische toxiciteit verhogen die wordt veroorzaakt door chemotherapie of bestraling; zodoende is tijdens de eerste twee behandelingscycli een zorgvuldige bewaking van hematologische parameters nodig (zie rubriek 4.4).

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

Cardioxane mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen tijdens infusie.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van dexrazoxaan voor de behandeling van zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft aangetoond dat het embryotoxische en teratogene effecten heeft (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Cardioxane mag niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Zowel seksueel actieve mannen als vrouwen dienen tijdens de behandeling effectieve methoden van anticonceptie te gebruiken. Bij mannen dient de anticonceptie gedurende te minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling met Cardioxane te worden voortgezet (zie rubriek 4.4).

Er is geen dieronderzoek verricht naar de overdracht van het werkzame bestanddeel en/of de metabolieten ervan naar de moedermelk. Het is niet bekend of Cardioxane wordt uitgescheiden in moedermelk. Vanwege het potentieel voor ernstige bijwerkingen bij kinderen die zijn blootgesteld aan Cardioxane, dienen moeders te stoppen met het geven van borstvoeding tijdens de behandeling met Cardioxane (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen.

Er zijn geen gegevens bekend over de invloed van Cardioxane op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In de doses die zijn aanbevolen voor cardioprotectie verhoogde Cardioxane, in combinatie met anthracyclines, de incidentie of de ernst van de klinische tekenen van toxiciteit van op anthracycline gebaseerde regimes niet, met uitzondering van hematologische effecten die regelmatig worden gemeld; deze bestaan meestal uit neutropenie die intens en soms zelfs zeer ernstig kan zijn. Zeer zelden worden deze geassocieerd met trombocytopenie en/of anemie, of zelfs met beenmergaplasie. De relatieve bijdrage van Cardioxane en chemotherapeutische middelen is niet bekend.

Cardioxane 500 mg, poeder voor oplossing voor infusie

De meest voorkomende bijwerkingen (die voorkomen bij meer dan 10% van de patiënten) die werden gerapporteerd in klinisch onderzoek met chemotherapie op basis van anthracycline alleen of in combinatie met Cardioxane, zijn aandoeningen van het maag-darmkanaal, aandoeningen van het bloed- en lymfstelsel, algemene aandoeningen, stoornissen op de plaats van toediening en aandoeningen van de huid en het subcutane weefsel (zie tabel voor negatieve bijwerkingen hieronder).

Andere bijwerkingen die werden gemeld tijdens het gebruik van Cardioxane

Infecties: infecties van de bovenste luchtwegen en het ademhalingsstelsel, septicemie.

Aandoeningen van het immuunsysteem: anafylactische reactie, overgevoeligheid (zie ook rubriek 4.4)

Vasculaire aandoeningen: veneuze trombo-embolie (flebitis, longembolie).

Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening: toedienings/injectie locatie reacties (pijn, zwelling/oedeem, brandend gevoel, erytheem, pruritus) en flebitis.

Bijwerkingen die werden waargenomen tijdens klinisch onderzoek

De volgende gegevens (zie onderstaande tabel) zijn de bijwerkingen die werden waargenomen bij meer dan 1% van de 375 patiënten die chemotherapie kregen in combinatie met Cardioxane tijdens klinisch onderzoek en bij 157 patiënten die alleen chemotherapie kregen. In de combinatiegroep kunnen de bijwerkingen zowel door anthracycline als door Cardioxane worden veroorzaakt en kunnen dus niet specifiek aan Cardioxane toegewezen worden.

Patiënten en behandelingen:
Patiënten die chemotherapie en Cardioxane toegediend kregen (n=375):

- Van deze patiënten werd 76% behandeld voor borstkanker en 24% voor verscheidene andere vergevorderde kankers.
- Behandeling met Cardioxane: een gemiddelde dosis van 1010 mg/m² (mediaan 1000 mg/m²) in combinatie met doxorubicine, en een gemiddelde dosis van 941 mg/m² (mediaan: 997 mg/m²) in combinatie met epirubicine.
- Chemotherapiebehandeling toegediend bij patiënten die werden behandeld voor borstkanker: 45% combinatietherapie met doxorubicine 50 mg/m² (voornamelijk met 5-fluorouracil en cyclofosfamide); 17% met epirubicine alleen; 14% combinatietherapie met epirubicine 60 of 90 mg/m² (voornamelijk met 5-fluorouracil en cyclofosfamide).
- Chemotherapiebehandeling van patiënten met andere vergevorderde kankers dan borstkanker: 18% enkelvoudige- of combinatietherapie met doxorubicine 50 mg/m²; 4% single agent doxorubicine 100 mg/m² + GCSF; 2% combinatiebehandeling voor non-Hodgkin-lymfom inclusief epirubicine, mitoxantrone.

Patiënten die alleen chemotherapie toegediend kregen (n=157)

Alle patiënten werden behandeld voor borstkanker.

Cardioxane 500 mg, poeder voor oplossing voor infusie

Toegediende chemotherapiebehandeling: 43% single agent epirubicine 120 mg/m²; 33% combinatietherapie met 50 mg/m² doxorubicine (voornamelijk met 5-fluorouracil en cyclofosfamide); 24% combinatietherapie met epirubicine bij 60 of 90 mg/m² (voornamelijk met 5-fluorouracil en cyclofosfamide).

Veel voorkomende bijwerkingen bij > 1% van de patiënten die ofwel chemotherapie alleen toegediend kregen, ofwel in combinatie met Cardioxane

Bijwerkingen	Chemotherapie en Cardioxane n = 375	Chemotherapie alleen n= 157
Aandoeningen van het bloed- en lymfestelsel		
Anemie	14%	18%
Leukopenie	18%	24%
Neutropenie	9%	20%
Febriële neutropenie	4%	8%
Trombocytopenie	5%	8%
Stofwisselings- en voedingsstoornissen		
Anorexie	2%	4%
Aandoeningen van het zenuwstelsel		
Paresthesie	2%	4%
Oogaandoeningen		
Conjunctivitis	1%	3%
Ademhalings-, borstkas- en mediastinale aandoeningen		
Dyspnoe	2%	3%
Aandoeningen van het maag-darmkanaal		
Misselijkheid	50%	54%
Stomatitis	16%	34%
Braken	51%	38%
Constipatie	4%	10%
Diarree	9%	17%
Buikpijn	2%	4%
Pijn in de bovenbuik	1%	2%
Dyspepsie	1%	3%
Aandoeningen van de huid en het onderhuids weefsel		
Alopecia	72%	75%
Aandoening van de nagels	2%	3%

Cardioxane 500 mg, poeder voor oplossing voor infusie

Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening		
Asthenie	13%	27%
Ontsteking van het slijmvlies	3%	14%
Koorts	9%	13%
Vermoeidheid	4%	9%
Malaise	8%	1%
Onderzoekstesten		
Verminderde ejectionfractie	3%	10%

De maximaal getolereerde dosis (MTD) dexrazoxaan bij toediening als monotherapie door middel van korte infusie om de drie weken voor cardioprotectie is niet specifiek onderzocht. In onderzoeken naar dexrazoxaan als cytotoxicum, blijkt de MTD afhankelijk te zijn van de dosis en het doseringsschema, en varieert van 3750 mg/m² bij het toedienen van een korte infusie in verdeelde doses over 3 dagen tot 7420 mg/m² bij wekelijkse toediening gedurende 4 weken, waarbij myelosuppressie en abnormale leverfunctietests beperkingen van de dosis bewerkstelligen. De MTD is lager bij patiënten die eerder zwaar behandeld zijn met chemotherapie en bij patiënten met een reeds bestaande immuunsuppressie (b.v. AIDS).

De volgende zijn bijwerkingen die werden gerapporteerd toen Cardioxane werd toegediend in doses die rond de MTD liggen: neutropenie, trombocytopenie, misselijkheid, braken, en verhoging van de leverwaarden. Andere toxische effecten waren malaise, verhoging, verhoogde urineklaring van ijzer en zink, anemie, abnormale bloedstolling, tijdelijke verhoging van het triglyceride- en amylasegehalte in het serum en een tijdelijke verlaging van het calciumgehalte in het serum.

Secundaire acute myeloïde leukemie (AML) / myelodysplastisch syndroom (MDS) is waargenomen bij pediatrie patiënten met Hodgkin-lymfoom of acute lymfoblastische leukemie bij behandeling met dexrazoxaan in combinatie met chemotherapie.

4.9 Overdosering

De tekenen en symptomen van een overdosering bestaan waarschijnlijk uit leukopenie, trombocytopenie, misselijkheid, braken, diarree, huidreacties en alopecia. Er is geen specifiek antidotum tegen overdosering en behandeling dient derhalve symptomatisch te zijn.

De behandeling dient te bestaan uit profylaxe van infecties, behandeling van infecties, vochtregulering en instandhouding van de voeding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: detoxificerende middelen voor antineoplastische behandeling, ATC-code: V03AF02

Het precieze mechanisme met behulp waarvan dexrazoxaan zijn cardioprotectieve effect uitoefent is niet bekend; op basis van de beschikbare gegevens wordt echter het volgende mechanisme voorgesteld: de dosisafhankelijke cardiotoxiciteit die tijdens de toediening van anthracycline wordt waargenomen, wordt veroorzaakt door de door anthracycline geïnduceerde ijzer-afhankelijke oxidatieve stress van vrije radicalen op de relatief onbeschermd hartspier. Dexrazoxaan, een analoog van EDTA (ethyleendiaminetetra-acetaat), wordt gehydrolyseerd in hartcellen tot het product ICRF-198 met open ring. Zowel dexrazoxaan (ICRF-187) als ICRF-198 zijn in staat om een chelaat te vormen met metaalionen. Het wordt algemeen aangenomen dat deze cardioprotectie geven door metaalionen af te vangen, waardoor wordt verhinderd dat het Fe^{3+} -anthracycline-complex een cyclisch redoxverloop krijgt en reactieve radicalen gaat vormen.

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

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

Het is uit de beschikbare gegevens niet duidelijk of dexrazoxaan de anti-tumoractiviteit van anthracyclines modificeert. Op basis van de huidige gegevens, is er geen duidelijk bewijs dat de anti-tumoractiviteit negatief beïnvloed wordt, maar er is tot op heden bij beperkte follow-up geen afname in de algehele overleving geconstateerd.

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

Pediatrie patiënten: er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen. Een gerandomiseerd onderzoek bij kinderen met een hoog risico op acute lymfocytische leukemie heeft aangetoond dat dexrazoxaan cardioprotectieve werking heeft op basis van hartspecifieke troponine T-spiegels als surrogaateindpunt voor hartbeschadiging (zie ook rubriek 4.2, 4.4 and 4.8).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Na intraveneuze toediening aan kankerpatiënten volgt de serumkinetiek van dexrazoxaan over het algemeen een open twee-compartimentenmodel met eerste-orde eliminatie. De maximum plasmaconcentratie die werd waargenomen na een 12-15 minuten durende infusie van 1000 mg/m^2 is ca. $80 \text{ } \mu\text{g/ml}$ met een oppervlak onder de plasma-concentratie-tijdcurve (AUC) van $130 \pm 15 \text{ mg/uur/l}$. De plasmaconcentraties verminderden daarna met een gemiddelde

Cardioxane 500 mg, poeder voor oplossing voor infusie

halfwaardetijd van $2,2 \pm 1,2$ uur. Het schijnbare distributievolume is $44,0 \pm 3,9$ l, wat suggereert dat dexrazoxaan voornamelijk in het totale lichaamswater distribueert. De totale lichaamsklaring van dexrazoxaan wordt geschat op $14,4 \pm 1,6$ l/uur. Cardioxane en zijn metabolieten werden waargenomen in het plasma en de urine van dieren en mensen. Het merendeel van de toegediende dosis wordt uitgescheiden in urine, voornamelijk als onveranderde dexrazoxaan. De hoeveelheid onveranderde dexrazoxaan die in totaal in de urine wordt uitgescheiden ligt in de orde van 40%. Binding aan plasmaproteïne van dexrazoxaan is laag (2%) en het dringt niet in klinisch significante mate in het cerebrospinaal vocht binnen. Klaring van de werkzame stof kan minder zijn bij bejaarde patiënten en patiënten met een lage creatinineklaring. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de farmacokinetische interacties met andere chemotherapeutische middelen dan doxorubicine, epirubicine, cyclofosfamide, 5- fluorouracil en paclitaxel. Er is geen onderzoek uitgevoerd bij bejaarden en proefpersonen met lever- of nierfunctiestoornissen.

Pediatrische patiënten: De uiterst beperkte farmacokinetische gegevens voor kinderen suggereren dat hoewel de absolute klaringswaarden hoger liggen, de waarden die genormaliseerd zijn voor lichaamsoppervlak niet significant verschillen van die van volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Preklinische onderzoeken wijzen erop dat bij herhaalde toediening van dexrazoxaan de primaire doelorganen de organen met een snelle celdeling zijn: beenmerg, lymfoïde weefsel, testes en het slijmvlies van het maagdarmkanaal. Het doseringsschema voor Cardioxane is een primaire factor in de mate van de geproduceerde weefseltoxiciteit. Een enkele hoge dosis wordt beter verdragen dan dezelfde dosis die verspreid over verscheiden keren per dag wordt toegediend. Er is aangetoond dat dexrazoxaan mutagene activiteit bezit. Het carcinogene potentieel van dexrazoxaan is niet onderzocht. Langdurige toediening van hoge doses razoxane, het racemisch mengsel waarvan dexrazoxaan de S (+)-enantiomeer is, wordt echter geassocieerd met de ontwikkeling van secundaire maligne aandoeningen (voornamelijk acute myeloïde leukemie) Reproductie-onderzoek bij dieren duidt erop dat razoxane embryotoxisch is voor muizen, ratten en konijnen en ook teratogeen is voor ratten en muizen, zij het dat een ander doseringsschema werd gebruikt vergeleken met het doseringsschema voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Niet van toepassing

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid met andere geneesmiddelen of medische materialen bekend. Cardioxane mag echter tijdens infusie niet worden gemengd met andere geneesmiddelen dan de in 6.6 genoemde oplosmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Voor openen:
3 jaar

Na reconstitutie en verdunnen:

Cardioxane 500 mg, poeder voor oplossing voor infusie

Een fysisch-chemische stabiliteit van 4 uur bij 25°C voor gereconstitueerd en vervolgens verdund Cardioxane.

Vanuit een microbiologisch oogpunt dient gereconstitueerd en vervolgens verdund Cardioxane onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet meteen wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en bewaaromstandigheden voor het bereide product onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker, en mag niet langer dan 4 uur bij 2 tot 8 °C (in de koelkast) met bescherming tegen licht, bewaard worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor openen: niet bewaren boven 25 °C. Ter bescherming tegen licht, in de oorspronkelijke verpakking bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De flacons (type I bruin glas) bevatten 500 mg poeder en zijn afgesloten met een chloorbutyl rubber stop en een aluminium dop met een voorgesneden strip. Het product is verder verpakt in een buitenverpakking. Het wordt geleverd in verpakkingen van 1 of 4 flacons. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Aanbevelingen voor veilige verwerking

De voorschrijvende arts dient bij het gebruik van Cardioxane de nationale of erkende richtlijnen te raadplegen met betrekking tot de hantering van cytotoxische middelen. Reconstitutie dient uitsluitend uitgevoerd te worden in een cytotoxische ruimte door opgeleid personeel. De bereiding mag niet door zwanger personeel gedaan worden.

Om contact met de huid te voorkomen wordt het gebruik van handschoenen en andere beschermende kleding aangeraden. Er is melding gemaakt van huidreacties na aanraking met Cardioxane. Als Cardioxane-poeder of oplossing in aanraking komt met de huid of de slijmvliezen, dient het betrokken gebied grondig met water te worden afgespoeld.

Bereiding voor intraveneuze toediening

Reconstitutie van Cardioxane

Voor reconstitueren dient de inhoud van iedere flacon te worden opgelost in 25 ml water voor injecties. De inhoud van de flacon lost binnen enkele minuten onder voorzichtig schudden op. De resulterende oplossing heeft een pH van ongeveer 1,6. Deze oplossing dient vóór toediening aan de patiënt verder verdund te worden.

Verdunnen van Cardioxane

Om het risico van tromboflebitis op de plaats van injectie te voorkomen, dient Cardioxane vóór infusie verdund te worden met een van de oplossingen die in onderstaande tabel staan vermeld. Er dient bij voorkeur gebruik te worden gemaakt van oplossingen met een hogere pH. Het

Cardioxane 500 mg, poeder voor oplossing voor infusie

uiteindelijke volume is evenredig aan het aantal gebruikte flacons Cardioxane en de hoeveelheid infusievloeistof voor verdunning, die tussen 25 ml en 100 ml per flacon kan bedragen.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van het uiteindelijke volume en de bij benadering aangegeven pH van gereconstitueerd en verdund product voor één flacon en vier flacons Cardioxane. De minimum- en maximumvolumes van infusievloeistoffen die per flacon moeten worden gebruikt, worden hieronder weergegeven.

Voor verdunning gebruikte infusievloeistof	Volume van vloeistof die wordt gebruikt voor het verdunnen van 1 flacon gereconstitueerde Cardioxane	Uiteindelijk volume van 1 flacon	Uiteindelijk volume van 4 flacons	pH (bij benadering)
Ringerlactaat	25 ml	50 ml	200 ml	2,2
	100 ml	125 ml	500 ml	3,3
0,16 M natriumlactaat*	25 ml	50 ml	200 ml	2,9
	100 ml	125 ml	500 ml	4,2

* Natriumlactaat 11,2% dient te worden verdund met een factor 6 om een concentratie van 0,16 M te verkrijgen

Het gebruik van grotere verdunningsvolumes (met een maximum van 100 ml extra infusievloeistof per 25 ml gereconstitueerde Cardioxane) wordt gewoonlijk aanbevolen om de pH van de oplossing te verhogen. Kleinere verdunningsvolumes (met een minimum van 25 ml extra infusievloeistof per 25 ml gereconstitueerde Cardioxane) kunnen indien nodig, op basis van de hemodynamische status van de patiënt, worden gebruikt.

Cardioxane is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gereconstitueerd en vervolgens verdund product dient onmiddellijk te worden gebruikt, of binnen 4 uur indien opgeslagen tussen 2 en 8 °C.

Parenterale geneesmiddelproducten dienen visueel op de aanwezigheid van vaste deeltjes te worden gecontroleerd, wanneer de oplossing en container dit mogelijk maken. Cardioxane is gewoonlijk onmiddellijk na reconstitutie een kleurloze tot gele oplossing, maar mettertijd kan enige variatie in kleur worden waargenomen; dit duidt niet op verlies van werkzaamheid als het product volgens de aanbevelingen is bewaard. Het verdient echter de aanbeveling het product af te voeren als de kleur onmiddellijk na reconstitutie niet kleurloos tot geel is.

Afvoeren

Ongebruikte oplossing dient overeenkomstig de plaatselijke verordeningen afgevoerd te worden. Afdoende aandacht dient besteed en voorzorgmaatregelen dienen genomen te worden bij het afvoeren van de artikelen die gebruikt zijn om Cardioxane te reconstitueren en te verdunnen.

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

Novartis Pharma B.V.
Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Nederland

Cardioxane 500 mg, poeder voor oplossing voor infusie

Telefoon: 026-37 82 111

E-mail: mid.phnlar@novartis.com

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 33196

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

5 december 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening: betreft 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1 19 augustus 2010