



26. Juli 2010

Wichtige Sicherheitsinformationen in Zusammenhang mit Cardioxane® (Dexrazoxan) und einem erhöhten Risiko für sekundäre Neoplasien bei Kindern

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Absprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Novartis Ihnen eine wichtige Sicherheitsinformation zur Kenntnis geben.

Zusammenfassung

Veröffentlichte Daten weisen darauf hin, dass bei Kindern die Inzidenz von sekundären Neoplasien ansteigen kann, wenn Cardioxane® einem Behandlungsschema mit mehreren Chemotherapeutika, vor allem multiplen Topoisomerase-II-Inhibitoren, hinzugefügt wird. Diesen Hinweis sollten Ärzte bei der Verschreibung berücksichtigen.

Die Fachinformation für Cardioxane® wird dahingehend aktualisiert, um das erhöhte Risiko von sekundären Neoplasien aufzunehmen. Die Aktualisierung wird wie folgt in der Fachinformation formuliert:

- **Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:**
"In klinischen Studien wurden bei pädiatrischen Patienten mit Hodgkin-Lymphom und akuter lymphoblastischer Leukämie, die ein Chemotherapie-Schema bestehend aus mehreren zytotoxischen Substanzen (z.B. Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid) erhielten, sekundäre Neoplasien beobachtet. Da Dexrazoxan eine zytotoxische Substanz mit Topoisomerase-II-hemmender Aktivität ist, könnte die Kombination von Dexrazoxan mit einer Chemotherapie zu einem erhöhten Risiko für sekundäre Neoplasien führen."
- **Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:**
"Das Auftreten von sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML)/myelodysplastischem Syndrom (MDS) wurde bei Kindern mit Hodgkin-Lymphom oder akuter lymphoblastischer Leukämie unter Behandlung mit Dexrazoxan in Kombination mit Chemotherapie beobachtet."

Weitere Informationen zu Cardioxane® und die Sicherheitsbedenken

Cardioxane® (Dexrazoxan) ist ein Analogon von Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) mit einer Topoisomerase-II-hemmenden Aktivität. Das Anwendungsgebiet ist die Vorbeugung von chronischer kumulativer Kardiotoxizität durch Verwendung von Doxorubicin oder Epirubicin bei Patienten mit fortgeschrittener und/oder metastasierter Krebserkrankung nach vorheriger anthrazyklinhaltiger Behandlung.

In einer Veröffentlichung (Tebbi et al., 2007) werden unerwartete unerwünschte Ereignisse aus zwei klinischen Studien berichtet, die bei pädiatrischen Patienten mit Hodgkin-Lymphom durchgeführt wurden, die mit

Dexrazoxan als kardiopulmonalem Schutz und Doxorubicin, Bleomycin, Vincristin und Etoposid (ABVE) oder ABVE-PC (Prednison, Cyclophosphamid) behandelt wurden.

Insgesamt acht Patienten entwickelten AML/MDS, sechs dieser Kinder wurden mit Dexrazoxan behandelt. Es traten zwei solide Tumoren (Osteosarkom und papilläres Schilddrüsenkarzinom) auf, die beide bei mit Dexrazoxan behandelten Patienten beobachtet wurden.

Die kumulative Inzidenz über 4 Jahre für jede beliebige sekundäre maligne Neoplasie (SMN) betrug $3,43 \% \pm 1,2 \%$ in der Gruppe mit Dexrazoxan, verglichen mit $0,85 \% \pm 0,6 \%$ in der Gruppe ohne Dexrazoxan ($p=0,06$).

Das ungewöhnliche Muster der berichteten AML/MDS und soliden Tumoren lässt vermuten, dass das Auftreten von SMN zumindest teilweise auf den Effekt einer Kombination von Dexrazoxan mit mehreren Topoisomerase-II-Inhibitoren (z.B. Etoposid, Doxorubicin) zurückzuführen sein könnte.

Vor kurzem veröffentlichten Salzer et al. (2010) Langzeit-Ergebnisse aus pädiatrischen Studien bei ALL. In einer dieser Studien betrug die kumulative Inzidenz von sekundären Neoplasien über 10 Jahre $4,2 \% \pm 2,2 \%$ bei Patienten, die Dexrazoxan erhalten hatten, im Vergleich zu $1,3 \% \pm 0,9 \%$ bei Patienten, die kein Dexrazoxan erhalten hatten. In dieser Studie wurden die Patienten nur mit einem Topoisomerase-II-Inhibitor, nämlich Doxorubicin, behandelt.

Auch wenn bekannt ist, dass die Grunderkrankung und die Verabreichung einer Chemotherapie an sich eine Prädisposition für sekundäre Neoplasien darstellen können, lässt sich das potentielle Risiko sekundärer Neoplasien bei Kindern nicht ausschließen, wenn Cardioxane[®] zusammen mit mehreren zytotoxischen Substanzen verabreicht wird.

Aufruf zur Meldung von unerwünschten Ereignissen

Bitte melden Sie alle Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Cardioxane[®] an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175, Fax 0228 207 5207, oder elektronisch über das Internet www.bfarm.de/Pharmakovigilanz/Formulare, oder an den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma GmbH, Fax 0911 273 12985.

Information zur Kommunikation

Sollten Sie Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung von Cardioxane[®] benötigen, wenden Sie sich bitte an Novartis Pharma GmbH, Infoservice, Roonstraße 25, 90429 Nürnberg, Telefon 01802 232300 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz), Fax 0911 273 12160.

Literaturhinweise

[Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, et al. (2010)]. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. Leukemia 24:355-370

[Tebbi CK, London WB, Friedman D, et al. (2007)]. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. J Clin Oncol; 25:493-500

Mit freundlichen Grüßen
Novartis Pharma GmbH



Dr. Ulrike Haus
Medizinische Direktorin Onkologie



Dr. med. Andreas Kreiss
Leiter Arzneimittelsicherheit/Stufenplanbeauftragter