

5 augustus 2010,

Ref.: CMO/DRA/2010/

Belangrijke veiligheidsinformatie over Cardioxane® (dexrazoxaan).

Geachte

In overleg met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) wil Novartis u hierbij informeren over een mogelijk verhoogd risico op tweede maligniteiten bij kinderen behandeld met Cardioxane.

Voorschrijvers dienen er rekening mee te houden dat gepubliceerde gegevens aangeven dat, bij kinderen, de incidentie van een tweede primaire maligniteit kan toenemen, wanneer Cardioxane® wordt toegevoegd aan een regime met verschillende cytostatica. Dit geldt met name voor de topoisomerase II-remmers.

De SPC van Cardioxane® wordt aangepast om het verhoogde risico op tweede maligniteiten weer te geven. De SPC is als volgt aangepast:

- Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:
"In klinische studies, zijn tweede maligniteiten gemeld bij pediatrische 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".
- Rubriek 4.8 Bijwerkingen:
"Secundaire acute myeloïde leukemie (AML) / myelodysplastisch syndroom (MDS) is waargenomen bij pediatrische patiënten met Hodgkin-lymfoom of acute lymfoblastische leukemie bij behandeling met dexrazoxaan in combinatie met chemotherapie."

Nadere veiligheidsinformatie met betrekking tot Cardioxane®

Cardioxane® (dexrazoxaan) is een analoog van ethyleendiaminetetra-azijnzuur (EDTA) met een topoisomerase-II remmende activiteit. Het is geïndiceerd voor de 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.

Een publicatie (Tebbi et al., 2007), rapporteerde onverwachte nadelige resultaten van 2 klinische studies die bij kinderen met Hodgkin-lymfoom uitgevoerd waren. De patiënten werden behandeld met doxorubicine, bleomycine, vincristine en etoposide (ABVE) of ABVE-PC (prednison, cyclofosfamide) in combinatie met dexrazoxaan voor een cardioprotectief effect .

Een totaal van acht patiënten ontwikkelde AML / MDS, van wie er zes werden behandeld met dexrazoxaan. Er waren twee solide tumoren (osteosarcoom en papillaire schildkliercarcinoom), die beide voorkwamen bij de ontvangers van dexrazoxaan. De cumulatieve incidentie voor secundair maligne neoplasmata (SMN) na 4 jaar was 3,43% +/- 1,2% in de dexrazoxaan groep vs 0,85% +/- 0,6% in de non-dexrazoxaan groep (p = 0,06).

Het ongewone patroon van de gemelde AML / MDS en solide tumoren, geeft aan dat het optreden van SMN zou kunnen worden toegeschreven, althans ten dele, aan de combinatie van dexrazoxaan met meerdere topoisomerase II-remmers (zoals etoposide, doxorubicine).

Recent rapporteerden Salzer et al. (2010) lange termijn resultaten van onderzoeken in kinderen met ALL, inclusief een onderzoek waarbij de cumulatieve incidentie van tweede maligniteiten na 10 jaar 4,2 +/- 2,2% was bij patiënten die dexrazoxaan hadden gekregen versus 1,3 +/- 0,9% bij patiënten die geen dexrazoxaan hadden gekregen. In deze studie waren de patiënten blootgesteld aan slechts één topoisomerase II-remmer, doxorubicine.

Hoewel erkend wordt dat de onderliggende ziekte en de toediening van chemotherapie zelf kan predisponeren tot tweede maligniteiten, kan een potentieel risico op een tweede primaire maligniteit bij kinderen, wanneer Cardioxane® wordt toegediend met een aantal cytostatica, niet worden uitgesloten.

Oproep tot het melden van bijwerkingen

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen zijn spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij de Stichting Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas. Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij Novartis via telefoonnummer 026-3782243.


Contactgegevens voor aanvullende informatie

In geval van vragen of voor meer informatie met betrekking tot het gebruik van Cardioxane[®], kunt u contact opnemen met de Medische Informatiedienst van Novartis, te bereiken via telefoonnummer 026-3782111.

Hoogachtend,
Novartis Pharma B.V.



M.H.A.P. Broeren
Medical Director



C. Motshagen
Drug Regulatory Affairs Manager

Bijlagen:

I: Literatuur referenties

II: Aangepaste SPC

Bijlage I

Literatuur referenties

[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

[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