



Titel
Naam
Straat, nr.
Postcode, woonplaats

11 december 2006

1206GLI2038

Belangrijke informatie over hartfalen en linker ventriculaire dysfunctie bij patiënten behandeld met Glivec (imatinib)

Geachte Collega,

In overleg met het wetenschappelijke Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA) en de Nederlandse overheid informeert Novartis u over een artikel dat gepubliceerd is in *Nature Medicine*¹ met betrekking tot Glivec (imatinib) en dat recentelijk de aandacht van de media heeft gekregen. Omdat dit artikel aanleiding kan geven tot vragen bij uw patiënten, willen wij u een samenvatting geven van de beschikbare informatie.

In het artikel melden de auteurs dat tien patiënten die werden behandeld met imatinib, ernstig hartfalen en linker ventriculaire dysfunctie ontwikkelden. Aanvullende beoordeling van de ziektegeschiedenis van de patiënten laat zien dat de meeste patiënten aandoeningen in de voorgeschiedenis hadden, waaronder hypertensie, diabetes en preëxistent coronaire vaatlijden, en andere geneesmiddelen hadden gekregen. Hetzelfde artikel meldt dat muizen die waren behandeld met imatinib linker ventriculaire contractiele dysfunctie ontwikkelden, en dat imatinib ook celdood in geïsoleerde cardiomyocyten induceerde. De auteurs suggereren dat ontwikkeling van cardiale dysfunctie gerelateerd kan zijn aan de remming van Abl kinase, hetgeen een stress respons in cardiomyocyten tot gevolg heeft en celdood induceert.

Volgend op de publicatie van dit artikel heeft Novartis alle beschikbare gegevens uit klinische studies en spontane meldingen verder geëvalueerd. De frequentie van hartfalen in de klinische onderzoeken blijft overeenkomstig de vigerende Europese Samenvatting van Productkenmerken (SmPC), waarin in rubriek 4.8 (Bijwerkingen) hartfalen als soms optredende bijwerking wordt vermeld (dat wil zeggen dat het optreedt bij $>1/1.000$ en $\leq 1/100$ van de behandelde patiënten). De meeste patiënten bij wie hartfalen was gemeld, hadden ook andere co-morbiditeiten en risicofactoren, waaronder een hoge leeftijd en een hartaandoening in de anamnese. In een internationale gerandomiseerde fase III onderzoek van 1106 patiënten met nieuw gediagnosticeerd Ph+CML (Philadelphia chromosoom positieve chronische myeloïde leukemie) in de chronische fase, was ernstig hartfalen gerapporteerd bij 0,7% van de patiënten die Glivec kregen, vergeleken met 0,9% van de patiënten die IFN+Ara-C (interferon-alfa en cytosine-arabioside) kregen.

Op basis van de hierbovengenoemde relevante gegevens is de Europese SmPC onlangs aangepast, met de volgende waarschuwing in rubriek 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik):

“Patiënten met een hartaandoening of met risicofactoren voor hartfalen dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd en elke patient met tekenen of symptomen die overeenkomen met hartfalen dient geëvalueerd en behandeld te worden.”

Novartis zal de registratie-autoriteiten blijven informeren over nieuwe veiligheidsinformatie, met inbegrip van iedere toekomstige onderzoeken naar cardiotoxiciteit.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven 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 kunt vinden op internet (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas. Bijwerkingen kunnen ook bij Novartis Pharma Nederland worden gemeld.

Voor meer informatie kunt u contact opnemen met de Medische Informatiedienst van Novartis Pharma, te bereiken via telefoonnummer 026-3782111.

Als bijlage sturen wij u de huidige goedgekeurde productinformatie van Glivec, de Samenvatting van Productkenmerken (SmPC).

Hoogachtend,



M.J.A. Jollie-Helthuis, arts MBA
Director Business Unit Oncology



M.H.A.P. Broeren, arts
Medical Director

Referentie:

(1) Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nature Medicine* 2006;12(8):908-16.