

Ref.: CMO/DRA/2011/35301

Belangrijke veiligheidsinformatie over beperkingen in het gebruik van Cardioxane® (dexrazoxaan).

Geachte mevrouw Beenders-Fijlstra,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) wil Novartis u hierbij informeren over een nieuwe contra-indicatie voor dexrazoxaan, te weten gebruik bij kinderen en jong volwassenen. Dit als gevolg van bewijs van ernstige nadelige gevolgen bij kinderen na dexrazoxaan gebruik, waaronder een verhoogd risico op tweede primaire maligniteiten (voornamelijk acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom), ernstige myelosuppressie, ernstige infectie en een gebrek aan bewijs van klinische werkzaamheid.

Buiten de nieuwe contra-indicatie zijn de volgende zaken met betrekking tot de behandeling met dexrazoxaan ook gewijzigd:

- Het gebruik van dexrazoxaan (Cardioxane®) is nu beperkt tot volwassen patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde borstkanker.
- Het gebruik van dexrazoxaan in combinatie met adjuvante behandeling van borstkanker of curatieve chemotherapie wordt niet aanbevolen.
- De indicaties aangepast zodat de minimale cumulatieve dosis antracycline voorafgaand aan het gebruik van dexrazoxaan 300 mg/m² doxorubicine of 540 mg/m² epirubicine moet zijn.
- De aanbevolen doseringsratio voor dexrazoxaan:doxorubicine en dexrazoxaan:epirubicine is nu voor beide 10:1.

Aanvullende informatie

Dexrazoxaan (Cardioxane®) is een analoog van ethyleendiamine tetra-azijnzuur (EDTA) met topoisomerase II remmende activiteit, dat aan kankerpatiënten wordt toegediend om cardiotoxiciteit als gevolg van anthracyclines te voorkomen.

Op basis van bewijs van ernstige nadelige gevolgen van het gebruik bij kinderen, is dexrazoxaan nu gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen en jong volwassenen tot 18 jaar. Twee gerandomiseerde open studies hebben een drievoudige toename in de incidentie gerapporteerd van tweede primaire maligniteiten (met name acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom) bij kinderen die behandeld werden met dexrazoxaan in vergelijking met de controlegroep. Een significant verhoogd risico op overige toxiciteit in vergelijking met de controlegroep, met inbegrip van ernstige myelosuppressie en ernstige infectie, werd ook gemeld in een van de studies.

Met het oog op deze risico's en het ontbreken van gegevens over de klinische werkzaamheid, wordt de baten-risicobalans van dexrazoxaan bij kinderen en jong volwassenen als ongunstig beschouwd.

Vanwege de toenemende bezorgdheid over de veiligheid is de indicatie nu beperkt tot de preventie van chronische cumulatieve cardiotoxiciteit veroorzaakt door doxorubicine- of epirubicinegebruik bij volwassen patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde borstkanker die voorafgaand een cumulatieve dosis van 300 mg/m² doxorubicine hebben gekregen of 540 mg/m² epirubicine, wanneer verdere antracycline behandeling nodig wordt geacht. Patiënten moeten minimaal deze doses antracycline hebben gekregen voordat dexrazoxaan kan worden toegediend.

Mogelijke veiligheidsproblemen met betrekking tot dexrazoxaangebruik zijn tevens geconstateerd bij gevorderde en/of gemetastaseerde borstkanker. Er zijn vier spontane post-marketing meldingen gedaan van acute myeloïde leukemie bij volwassen borstkankerpatiënten die behandeld werden met dexrazoxaan in combinatie met chemotherapie. Er is ook bewijs van toegenomen myelosuppressie bij patiënten behandeld met dexrazoxaan.

Daarnaast is in enkele studies een hogere incidentie van sterfte waargenomen in de groepen die werden behandeld met dexrazoxaan plus chemotherapie, vergeleken met degenen die alleen met chemotherapie werden behandeld. De mogelijkheid dat dexrazoxaan een factor was die heeft bijgedragen aan de disbalans kan niet worden uitgesloten. Bovenmatig optreden van vroege mortaliteit, zoals gezien in placebo-gecontroleerde Amerikaanse studies waarbij een dexrazoxaan:doxorubicine doseringsratio van 20:1 werd gebruikt, heeft geleid tot een verlaging van de doseringsratio tot 10:1 tijdens de studies. De lagere ratio wordt aanbevolen in de Amerikaanse productinformatie en dit zal nu ook gelden voor Cardioxane®. De aanbevolen doseringsratio voor dexrazoxaan:epirubicine blijft 10:1.

Een significante daling van de tumorrespons is gemeld in een onderzoek bij gevorderde borstkankerpatiënten behandeld met doxorubicine en dexrazoxaan in vergelijking met patiënten die werden behandeld met doxorubicine en placebo.

Aangezien zowel dexrazoxaan en doxorubicine topoisomerase remmers zijn, is het mogelijk dat dexrazoxaan zou kunnen interfereren met de anti-tumor werking van doxorubicine. Het gebruik van dexrazoxaan in combinatie met adjuvante behandeling van borstkanker of curatieve chemotherapie wordt daarom niet aanbevolen.

De productinformatie voor dexrazoxaan (Cardioxane®) is bijgewerkt met informatie over de nieuwe beperkingen en contra-indicaties (zie bijlage II).

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.

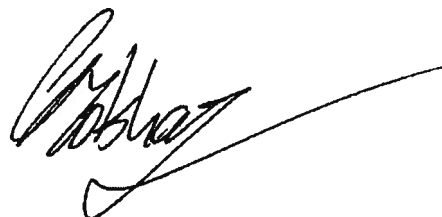
Contactgegevens voor aanvullende informatie

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 Oncology, te bereiken via telefoonnummer 026-3782555.

Hoogachtend,
Novartis Pharma B.V.



M.H.A.P. Broeren
Medical Director



C. Motshagen
Drug Regulatory Affairs Manager

Bijlage I Referenties
Bijlage II Aangepaste SPC Cardioxane®

Bijlage I

Literatuur referenties

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)]. Dexrazoxaane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*; 25:493-500