



18. Juli 2011

## **Wichtige Sicherheitsinformationen zu Anwendungsbeschränkungen für Cardioxane® (Dexrazoxan)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

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

### **Zusammenfassung**

- **Dexrazoxan (Cardioxane®) ist ab sofort kontraindiziert für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.**
  - **Diese Maßnahme ist erforderlich aufgrund schwerwiegender Schädigungen bei Kindern im Zusammenhang mit der Anwendung von Dexrazoxan, einschließlich eines erhöhten Risikos für weitere primäre Neoplasien (insbesondere akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom), schwerwiegender Knochenmarkdepression und schwerwiegender Infektion sowie dem unzureichenden Nachweis der klinischen Wirksamkeit.**
- **Die Anwendung von Dexrazoxan ist ab sofort auf erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs beschränkt.**

**Die Anwendung von Dexrazoxan in Kombination mit einer adjuvanten Brustkrebstherapie oder Chemotherapie mit kurativer Zielsetzung wird nicht empfohlen.**

- **Die minimale kumulative Anthrazyklin-Dosis vor Anwendung von Dexrazoxan beträgt 300 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin oder 540 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin.**
- **Das empfohlene Dosierungsverhältnis für Dexrazoxan:Doxorubicin und für Dexrazoxan:Epirubicin beträgt 10:1.**

### **Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken**

Dexrazoxan (Cardioxane®) ist ein Analogon der Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) mit einer Topoisomerase-II hemmenden Aktivität, das Krebspatienten zur Vorbeugung der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität gegeben wird.

Aufgrund schwerwiegender Schädigungen durch den Einsatz bei Kindern ist Dexrazoxan ab sofort für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre kontraindiziert. Zwei randomisierte, nicht verblindete Studien zeigten eine Verdreifachung der Inzidenz weiterer primärer Neoplasien

Geschäftsführer: Dr. Dirk Kosche (Vorsitzender),  
Patrick Boeuf, Dr. Wolfgang Stehle  
Vorsitzender des Aufsichtsrates: Dr. Eric J. Cornut  
Sitz der Gesellschaft: Nürnberg • Registergericht: Nürnberg • HRB-Nr. 14500

(insbesondere akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom) bei Kindern, die mit Dexrazoxan behandelt wurden, im Vergleich zu den Kontrollen. In einer der Studien wurde auch über ein signifikant erhöhtes Risiko für sonstige toxische Effekte, einschließlich schwerwiegender Knochenmarkdepression und schwerwiegender Infektion, im Vergleich zu den Kontrollen berichtet. In Anbetracht der Schädigungen einerseits und des unzureichenden Nachweises einer klinischen Wirksamkeit andererseits wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dexrazoxan bei Kindern und Jugendlichen als ungünstig eingeschätzt.

Infolge zunehmender Sicherheitsbedenken ist die Indikation ab sofort beschränkt auf die Vorbeugung chronischer kumulativer Kardiotoxizität, verursacht durch die Anwendung von Doxorubicin oder Epirubicin bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs, die bereits eine kumulative Dosis von 300 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin oder 540 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin erhalten haben und die eine weitere Behandlung mit Anthrazyklinen benötigen. Die Patienten sollten mindestens die genannten Anthrazyklin-Dosen erhalten haben, bevor Dexrazoxan gegeben werden kann.

Sicherheitsbedenken traten auch bei Anwendung von Dexrazoxan bei fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs auf. Vier Spontanmeldungen nach der Markteinführung berichteten über akute myeloische Leukämie bei erwachsenen Brustkrebspatienten, die mit Dexrazoxan in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden. Es liegen auch Hinweise auf eine stärkere Knochenmarkdepression bei Patienten, die mit Dexrazoxan behandelt wurden, vor.

Außerdem wurde in einigen Studien in den mit Dexrazoxan plus Chemotherapie behandelten Gruppen eine höhere Sterberate im Vergleich zu den mit Chemotherapie allein behandelten Gruppen beobachtet. Es ist nicht auszuschließen, dass Dexrazoxan zu diesem Ungleichgewicht beigetragen hat. In US-amerikanischen plazebokontrollierten Studien, die Dexrazoxan und Doxorubicin im Dosierungsverhältnis 20:1 verabreichten, wurde eine den Erwartungswert übersteigende Frühletalität beobachtet. Dies führte während der Studien zur Reduktion des Dosierungsverhältnisses auf 10:1. Das niedrigere Dosierungsverhältnis wird in der US-Verschreibungsinformation empfohlen und gilt ab sofort auch für Cardioxane<sup>®</sup>. Das empfohlene Dosierungsverhältnis für Dexrazoxan:Epirubicin beträgt weiterhin 10:1.

In einer Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs wurde unter Behandlung mit Doxorubicin und Dexrazoxan im Vergleich zu Patienten, die Doxorubicin plus Plazebo erhielten, eine signifikante Reduktion der Tumor-Ansprechraten berichtet. Weil sowohl Dexrazoxan als auch Doxorubicin Topoisomerase-Inhibitoren sind, ist es möglich, dass Dexrazoxan die Anti-Tumor-Wirkung von Doxorubicin beeinflusst. Die Anwendung von Dexrazoxan in Kombination mit einer adjuvanten Brustkrebstherapie oder einer kurativ intendierten Chemotherapie wird daher nicht empfohlen.

Die Produktinformation für Dexrazoxan (Cardioxane<sup>®</sup>) wurde aktualisiert und enthält Informationen zu den neuen Einschränkungen und Kontraindikationen (siehe Anlage).

### **Aufruf zur Meldung von unerwünschten Ereignissen:**

Bitte melden Sie alle Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Cardioxane<sup>®</sup> 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](http://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<sup>®</sup> 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.

## **Anlage**

Aktualisierter Wortlaut der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, SmPC) und der Packungsbeilage für Cardioxane®

## **Literaturhinweise**

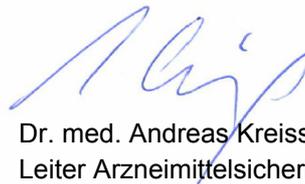
[Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, et al. (2010)]. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. Leukemia 24:355-370

[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

## **Anlage**

### **Auszüge aus der Fachinformation von Cardioxane® (Dexrazoxan)**

Im Interesse der gezielten Information über die erfolgten Änderungen haben wir die geänderten/ergänzten Passagen der Fachinformation von Cardioxane® (Dexrazoxan) im Auszug beigefügt. Diese Änderungen wurden durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) am 23.06.2011 angenommen, die Genehmigung durch die EU-Kommission steht aber noch aus.

Selbstverständlich erhalten Sie von uns auf Anfrage gerne auch die vollständigen Texte der vorläufigen Version der geänderten Fach- und Gebrauchsinformation.

Auszüge der relevanten Passagen der geänderten Fachinformation für Cardioxane® (Dexrazoxan) für die wichtige Sicherheitsinformation zu Anwendungsbeschränkungen für Cardioxane® (Dexrazoxan):

...

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Vorbeugung von chronischer kumulativer Kardiotoxizität durch Verwendung von Doxorubicin oder Epirubicin bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs, die bereits eine kumulierte Dosis von 300 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin oder 540 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin erhalten haben und die eine weitere Behandlung mit Anthrazyklinen benötigen.

#### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

##### Dosierung

Cardioxane® wird etwa 30 Minuten vor Gabe des Anthrazyklins als kurze intravenöse Infusion (15 Minuten) in einer Dosis gegeben, die dem 10-Fachen der Doxorubicin-Äquivalenzdosis und dem 10-Fachen der Epirubicin-Äquivalenzdosis entspricht.

Wenn das häufig eingesetzte Dosierungsschema von Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> oder Epirubicin 60 mg/m<sup>2</sup> angewendet wird, sollte Cardioxane® demgemäß mit einer Dosis von 500 mg/m<sup>2</sup> bzw. 600 mg/m<sup>2</sup> angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Cardioxane® darf bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

...

#### **4.3 Gegenanzeigen**

– Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)

...

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

...

Weil Dexrazoxan ein zytotoxisches Arzneimittel mit einem hemmenden Effekt auf die Topoisomerase-II ist, kann die Kombination von Dexrazoxan mit einer Chemotherapie zu einem erhöhten Risiko für eine weitere primäre Neoplasie führen.

In klinischen Studien wurden weitere primäre Neoplasien, insbesondere akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastisches Syndrom (MDS) bei Kindern mit Hodgkin-Lymphom und akuter lymphoblastischer Leukämie, die Chemotherapieregime mit mehreren cytotoxischen Substanzen (z. B. Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid) erhielten, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei erwachsenen Patienten mit Brustkrebs wurde nach Markteinführung gelegentlich AML beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

In einigen Studien wurde eine höhere Inzidenz von Todesfällen in den Gruppen beobachtet, die Dexrazoxan plus Chemotherapie erhielten, als bei Patienten, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden. Die Möglichkeit, dass Dexrazoxan zu diesem Ungleichgewicht beigetragen hat, kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Eine signifikante Reduktion der Tumor-Ansprechrage wurde in einer Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs berichtet, die mit Doxorubicin und Dexrazoxan behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die Doxorubicin plus Placebo erhielten. Weil sowohl Dexrazoxan als auch Doxorubicin Topoisomerase-Inhibitoren sind, ist es möglich, dass Dexrazoxan die Anti-Tumor-Wirkung von Doxorubicin beeinflusst. Die Anwendung von Dexrazoxan in Kombination mit einer adjuvanten Brustkrebstherapie oder einer kurativ intendierten Chemotherapie wird daher nicht empfohlen.

...

#### 4.8 Nebenwirkungen

Cardioxane<sup>®</sup> wird zusammen mit einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie angewendet. Infolgedessen ist der relative Beitrag der Anthrazykline und von Cardioxane<sup>®</sup> am Nebenwirkungsprofil unklar. Die häufigsten Nebenwirkungen sind hämatologische und gastroenterologische Wirkungen, vorwiegend Anämie, Leukopenie, Übelkeit, Erbrechen und Stomatitis, sowie Asthenie und Alopezie. Myelosuppressive Effekte von Cardioxane<sup>®</sup> können additiv zu denen der Chemotherapie sein (siehe Abschnitt 4.4). Es wurde ein erhöhtes Risiko berichtet, an weiteren primären Neoplasien, vor allem AML, zu erkranken.

...

#### Tabelle 1

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Infektion, Sepsis
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Gelegentlich	Akute myeloische Leukämie
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig	Anämie, Leukopenie
Häufig	Neutropenie, Thrombozytopenie, febrile Neutropenie, Granulozytopenie
Gelegentlich	Febrile Knochenmarksaplasie, erhöhte Anzahl eosinophiler Zellen und erhöhte Anzahl neutrophiler Zellen, erhöhte Thrombozytenzahl, Erhöhung der Anzahl an weißen Blutkörperchen, Verringerung der Lymphozytenzahl und der Monozytenzahl
...	

...

#### Weitere primäre Neoplasien

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 (siehe Abschnitt 4.4). Bei erwachsenen Patienten mit Brustkrebs wurde nach Markteinführung gelegentlich über AML berichtet.

...