



Datum: 04.08.2010
Kontakt: Mag. Brigitte Hauser
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36257, Durchwahl Fax 36207
E-Mail: brigitte.hauser@ages.at
Unser Zeichen: 16b-100729-19900-A-PHV

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Sicherheitsinformation in Zusammenhang mit Dexrazoxan-haltigen Arzneispezialitäten und erhöhtem Risiko für sekundäre Neoplasien bei Kindern

**Cardioxane® 500 mg - Pulver zur
Herstellung einer Infusionslösung**

Zulassungsnummer: 1-23509

**Dexrazoxan® "Cyathus" 20 mg/ml Pulver
für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

Zulassungsnummer: 1-29331

**Enaxozar® 20 mg/ml Pulver für ein Konzentrat
zur Herstellung einer Infusionslösung**

Zulassungsnummer: 1-29332

**Savene® 20 mg/ml Pulver für ein Konzentrat
und Verdünnungsmittel zur
Herstellung einer Infusionslösung**

Zulassungsnummer: EU/1/06/350/001

Wirksamer Bestandteil: Dexrazoxan

Dexrazoxan ist indiziert zur Vorbeugung von chronischer kumulativer Kardiotoxizität durch Verwendung von Doxorubicin oder Epirubicin bei Patienten mit fortgeschrittener und/oder metastasierter Krebserkrankung nach vorheriger anthrazyklinhaltiger Behandlung.

Zusammenfassung

Publizierte Daten weisen darauf hin, dass bei Kindern die Inzidenz sekundärer Neoplasien ansteigen kann, wenn Dexrazoxan einem Behandlungsschema mit mehreren Chemotherapeutika, vor allem multiplen Topoisomerase-II-Hemmern, hinzugefügt wird. Die Fachinformation wird wie folgt aktualisiert:

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

"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:

In einer Veröffentlichung (Tebbi, 2007) werden unerwartete unerwünschte Ereignisse aus zwei klinischen Studien berichtet, die bei pädiatrischen Patienten mit Hodgkin-Lymphom durchgeführt wurden, die mit Dexrazoxan als kardiopulmonaler 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 von "Second Malignant Neoplasm") 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-Inhibitoren, 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 Dexrazoxan-haltige Arzneispezialitäten zusammen mit mehreren zytotoxischen Substanzen verabreicht werden.

Der Zulassungsinhaber hat alle onkologisch tätige Fachärzte sowie deren Anstaltsapotheken in einem gesonderten Schreiben informiert.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Dexrazoxan dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES PharmMed.

**Dr. Bettina
Schade**

Digital unterschrieben von Dr.
Bettina Schade
DN: cn=Dr. Bettina Schade, o,
ou=Institut Pharmakovigilanz,
email=bettina.schade@ages.at,
c=AT
Datum: 2010.08.02 10:08:11
+02'00'

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