

Datum: 25.07.2011
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-110712-22521-A-PHV

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

Wichtige Sicherheitsinformationen zu Anwendungsbeschränkungen für Dexrazoxan

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

Zulassungsnummer: 1-23509

**Cyrdanax 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

Wirksamer Bestandteil: Dexrazoxan

Dexrazoxan ist indiziert zur 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/m² Doxorubicin oder 540 mg/m² Epirubicin erhalten haben und die eine weitere Behandlung mit Anthrazyklinen benötigen.

Zusammenfassung

Dexrazoxan ist ab sofort für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert.

- Diese Maßnahme ist veranlasst durch Hinweise auf schwerwiegende 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/m² Doxorubicin oder 540 mg/m² Epirubicin.
- Das empfohlene Dosierungsverhältnis für Dexrazoxan:Doxorubicin und für Dexrazoxan:Epirubicin beträgt 10:1.

Weitere Informationen:

Dexrazoxan ist 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 (insbesondere akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom) bei Kindern, die mit Dexrazoxan behandelt wurden, im Vergleich zu den Kontrollen. Aus 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.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dexrazoxan wird bei Kindern und Jugendlichen als ungünstig eingeschätzt.

Sicherheitsprobleme traten auch bei Anwendung von Dexrazoxan bei fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs auf. Vier Spontanmeldungen nach Markteinführung berichteten über akute myeloische Leukämie bei erwachsenen Brustkrebspatienten, die mit Dexrazoxan in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden. Es liegen 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 Dexrazoxane. Das empfohlene Dosierungsverhältnis für Dexrazoxan:Epirubicin beträgt weiterhin 10:1.

Eine signifikante Reduktion der Tumor-Ansprechrates 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. Da 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.

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

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

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