

**Ważna informacja o bezpieczeństwie dotycząca ograniczeń stosowania produktu
lecniczego Cardioxane (*Dexrazoxanum*)**

Warszawa, 18.07.2011r.

Szanowni Państwo,

Streszczenie

- **Stosowanie deksrazoksanu jest teraz przeciwwskazane u dzieci i młodzieży.**
 - Jest to związane z potwierdzeniem ciężkiego szkodliwego działania produktu deksrazoksanu u dzieci, w tym zwiększonego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (w szczególności ostrej białaczki szpikowej oraz zespołu mielodysplastycznego), ciężkiej supresji szpiku, ciężkiej infekcji oraz braku potwierdzonej skuteczności klinicznej.
- **Stosowanie deksrazoksanu (produktu leczniczego Cardioxane) zostało ograniczone wyłącznie dla dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i (lub) z rakiem piersi z przerzutami.**

Nie zaleca się stosowania deksrazoksanu w skojarzeniu z terapią adjuwantową raka piersi lub chemioterapią podawaną z zamiarem wyleczenia.

- **Minimalna skumulowana dawka antracykliny przed podaniem deksrazoksanu wynosi 300 mg/m² pc. doksorubicyny lub 540 mg/m² pc. epirubicyny.**
- **Zalecany stosunek dawki deksrazoksanu : doksorubicyna oraz deksrazoksanu : epirubicyna wynosi 10:1.**

Dalsze szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Deksrazoksan (produkt leczniczy Cardioxane) jest analogiem kwasu etylenodiaminotetraoctowego (EDTA) o działaniu hamującym aktywność topoizomerazy II, stosowanym w celu zapobiegania powikłaniom kardi toksycznym wywołanym przez antracykliny u pacjentów z chorobami nowotworowymi.

W związku z uzyskaniem dowodów na ciężkie szkodliwe działanie deksrazoksanu u dzieci, jest on obecnie przeciwwskazany u dzieci i młodzieży do lat 18. Dwa randomizowane, otwarte badania kliniczne wykazały trzykrotne zwiększenie ryzyka rozwoju drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (w szczególności ostrej białaczki szpikowej oraz zespołu mielodysplastycznego) u dzieci leczonych deksrazoksanem, w porównaniu z grupą kontrolną. W jednym z tych badań odnotowano również istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia innych działań toksycznych, w porównaniu z grupą kontrolną, w tym ciężkiej supresji szpiku oraz ciężkiej infekcji. W świetle dowodów potwierdzających szkodliwe działanie oraz braku potwierdzenia skuteczności klinicznej, należy uznać, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania deksrazoksanu u dzieci i młodzieży jest niekorzystny.

Ze względu na zwiększającą się liczbę zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania, wskazanie zostało ograniczone do zapobiegania przewlekłym powikłaniom

kardiotoksycznym wywołanym przez dokсорubicynę lub epirubicynę u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i (lub) z rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej skumulowaną dawkę dokсорubicyny 300 mg/m² pc. lub skumulowaną dawkę epirubicyny 540 mg/m² pc., gdy konieczne jest dalsze leczenie antracyklinami. Pacjenci powinni otrzymać minimalne dawki tych antracyklin przed podaniem deksrazoksanu.

W związku z odnotowaniem w okresie porejestacyjnym czterech spontanicznych zgłoszeń wystąpienia ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z rakiem piersi leczonych deksrazoksanem w skojarzeniu z chemioterapią, zwrócono również uwagę na kwestie bezpieczeństwa stosowania deksrazoksanu u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i (lub) przerzutami. Istnieją również dowody na zwiększoną supresję szpiku u pacjentów leczonych deksrazoksanem.

Ponadto, w niektórych badaniach obserwowano wzrost częstości zgonów w grupach pacjentów otrzymujących deksrazoksan w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu z osobami otrzymującymi jedynie chemioterapię. Nie można wykluczyć wpływu deksrazoksanu na zaobserwowane różnice. Zwiększona przedwczesna śmiertelność obserwowana w kontrolowanych placebo badaniach przeprowadzonych w USA, w których stosunek dawek deksrazoksanu względem dokсорubicyny wynosił 20:1, spowodowała zmniejszenie stosunku tych dawek do 10:1 w trakcie trwania badań. Zmniejszony stosunek dawek jest zalecany w drukach informacyjnych obowiązujących w USA i taka informacja została również wprowadzona do Charakterystyki Produktu Leczniczego Cardioxane. Zalecany stosunek dawek deksrazoksan : epirubicyna wynosi 10:1.

W badaniu z udziałem pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, którym podawano dokсорubicynę i deksrazoksan, zaobserwowano znaczne zmniejszenie wskaźnika odpowiedzi guza na leczenie w porównaniu do pacjentów, którym podawano dokсорubicynę i placebo. W związku z tym, że zarówno deksrazoksan jak i dokсорubicyna są inhibitorami topoizomerazy, istnieje prawdopodobieństwo, że deksrazoksan może wpływać na skuteczność leczenia przeciwnowotworowego dokсорubicyny. Nie zaleca się zatem stosowania deksrazoksanu w skojarzeniu z terapią adjuwantową raka piersi lub chemioterapią podawaną z zamiarem wyleczenia.

Charakterystyka Produktu Leczniczego dla deksrazoksanu (Cardioxane) została uaktualniona o informacje o tych nowych ograniczeniach i przeciwwskazaniach (patrz: załącznik).

Informacje zawarte w tym komunikacie zostały uzgodnione z Europejską Agencją Leków (EMA) i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Przypominamy Państwu, że wszelkie przypadki podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego należy zgłaszać zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych do:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ul. Żąbkowska 41, 03-736 Warszawa,
tel: (22) 49 21 301,
faks: (22) 49 21 309

i/lub do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Polsce:

Novartis Poland Sp.z o.o.
ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa,
Dział Epidemiologii i Monitorowania Bezpieczeństwa Leków,
tel: (22) 375 48 61, (22) 375 48 80, tel. kom.: 0 663 874 861, faks: (22) 375 47 50 .

Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie:
<http://www.urpl.gov.pl/formulndl.asp>

Dane kontaktowe

W razie jakichkolwiek pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji dotyczących stosowania produktu Cardioxane, prosimy o kontakt z Doradcą Medycznym, lek. med. Aleksandrą Gaborek, pod numerem telefonu (22) 375 49 48.



Ewa Wąsak-Szulowska
Dyrektor Medyczny Działu Onkologii

Załączniki:

Uaktualniona Charakterystyka Produktu Leczniczego Cardioxane

Piśmiennictwo dostępne na życzenie

[Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, i wsp. (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, i wsp. (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