

## **Důležité bezpečnostní informace o přípravku Cardioxane® (dexrazoxanum)**

Vážené kolegyně, vážení kolegové

### **Souhrn:**

- **Použití přípravku Cardioxane u dětí a dospívajících je kontraindikováno.**
  - **Toto opatření je učiněno na základě důkazů o existenci závažných nežádoucích účinků při použití dexrazoxanu u dětí, včetně zvýšeného rizika vzniku dalších primárních malignit (primární akutní myeloidní leukemie a myelodysplastického syndromu), rozvoje těžké myelosuprese a závažných infekcí a také pro nedostatek důkazů klinické účinnosti léku.**
- **Použití přípravku Cardioxane je nyní vyhrazeno dospělým pacientům s pokročilým a/nebo metastatickým nádorem prsu.**

**Použití přípravku Cardioxane v kombinaci s adjuvantní terapií nebo chemoterapií s kurativním léčebným záměrem není doporučeno.**

- **Minimální kumulativní dávka antracyklinu před podáním dexrazoxanu je 300 mg/m<sup>2</sup> doxorubicinu nebo 540 mg/m<sup>2</sup> epirubicinu.**
- **Doporučený poměr dávky dexrazoxan:doxorubicin a dexrazoxan:epirubicin je 10:1.**

### **Další informace o bezpečnosti přípravku Cardioxane**

Dexrazoxan je analogem kyseliny ethylendiamintetraoctové (EDTA) s inhibiční aktivitou pro topoizomerázu II. Je určen k prevenci kardiotoxicity způsobené anthracykliny u pacientů s malignitami.

Na základě důkazů o závažných nežádoucích účincích je použití dexrazoxanu u dětí a dospívajících do věku 18 let kontraindikováno. Ve dvou randomizovaných otevřených klinických studiích byl zjištěn trojnásobný vzestup výskytu dalších primárních malignit (zejména akutní myeloidní leukemie a myelodysplastického syndromu) u dětí léčených dexrazoxanem oproti kontrolním skupinám. V jedné studii byl oproti kontrolám hlášen také významný vzestup rizika rozvoje dalších nežádoucích vlivů, včetně těžké myelosuprese a závažných infekcí. Vzhledem k přítomnosti důkazů o nežádoucích účincích a nedostatku důkazů o klinické účinnosti je poměr přínosů a rizik u přípravku Cardioxane používaného u dětí a dospívajících považován za nepříznivý.

Z důvodu zvýšených bezpečnostních obav je nyní použití přípravku Cardioxane indikováno pouze k prevenci chronické kumulativní kardiotoxicity způsobené doxorubicinem nebo epirubicinem u dospělých pacientů s pokročilým a/nebo metastatickým nádorem prsu, kteří v minulosti dostali kumulativní dávku 300 mg/m<sup>2</sup> doxorubicinu nebo 540 mg/m<sup>2</sup> epirubicinu a

u nichž je indikováno další podání antracyklinu. Před podáním dexrazoxanu by měla být podána výše uvedená kumulativní dávka antracyklinu.

Rovněž u dospělých pacientek s pokročilým a/nebo metastatickým nádorem prsu léčených dexrazoxanem v kombinaci s chemoterapií byla v postmarketingovém období registrována čtyři spontánní hlášení výskytu akutní myeloidní leukemie. U pacientů léčených dexrazoxanem existují také důkazy rozvoje výraznější myelosuprese.

V rámci několika klinických studií bylo navíc pozorováno zvýšené riziko úmrtí při léčbě chemoterapií v kombinaci s dexrazoxanem ve srovnání s podáváním samotné chemoterapie. Nelze vyloučit možnost, že podávání dexrazoxanu mělo vliv na tuto nepříznivou bilanci. V rámci amerických placebem kontrolovaných klinických studií byla pozorována zvýšená úmrtnost pacientů užívajících dexrazoxan a doxorubicin v poměru 20:1. To vedlo ke snížení poměru dávek na 10:1. Tento poměr je doporučován pro použití dexrazoxanu v USA a bude se nyní vztahovat i k použití přípravku Cardioxane. Doporučený poměr dávek dexrazoxanu a epirubicinu zůstává 10:1.

V rámci jedné studie byl u pacientů s pokročilým karcinomem prsu léčených dexrazoxanem v kombinaci s doxorubicinem pozorován významný pokles léčebné odpovědi oproti pacientům léčeným doxorubicinem a placebem. Dexrazoxan i doxorubicin jsou inhibitory topoizomerázy a existuje proto možnost, že dexrazoxan interferuje s protinádorovými účinky doxorubicinu. Použití dexrazoxanu v kombinaci s adjuvantní terapií nebo chemoterapií s kurativním léčebným záměrem proto není doporučeno.

Informace o přípravku Cardioxane byly doplněny o nové údaje o omezeních a kontraindikacích (viz přílohy).

Informace v tomto sdělení byly schváleny Evropskou agenturou pro léčivé přípravky.

#### **Výzva k hlášení:**

Zdravotníci pracovníci by měli hlásit jakékoli podezření na nežádoucí reakce spojené s použitím přípravku Cardioxane<sup>®</sup> Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Tato informace může být alternativně hlášena společnosti Novartis s.r.o. na telefonní číslo +420 724 850 401).

#### **Kontaktní informace**

Pokud budete mít jakékoli otázky nebo budete vyžadovat další informace týkající se použití přípravku Cardioxane, kontaktujte prosím MUDr. Josefa Plášíla (+420 724 701 748).

#### **Přílohy**

Aktualizovaný text Souhrnu údajů o přípravku a Příbalové informace.

#### **Odkazy**

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

---

MUDr. Josef Plášil  
Medical Advisor

---

PharmDr. Stanislav Matějka  
DRA Head

